

Université de Montréal

**Synthèse de 4-désoxy hexopyrannoses, C-disaccharides et
C-glycosides biologiquement actifs**

par

Denis Giguère

Département de chimie

Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de *Philosophiae Doctor* (Ph.D.)
en chimie

Décembre, 2009

© Denis Giguère, 2009

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

Synthèse de 4-désoxy hexopyrannoses, *C*-disaccharides et *C*-glycosides
biologiquement actifs

Présentée par :
Denis Giguère

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

James D. Wuest, président-rapporteur
Stephen Hanessian, directeur de recherche
René Roy, co-directeur
Yvan Guindon, membre du jury
Nicolas Moitessier, examinateur externe
Jurgen Sygusch, représentant du doyen de la FES

Résumé

Les glucides constituent la classe de molécules organiques la plus abondante et ceux-ci jouent des rôles cruciaux dans divers processus biologiques. De part leur importance médicinale, la préparation des désoxy-sucres, des *C*-glycosides et des *C*-disaccharides est devenue un sujet de pointe en synthèse organique. De façon générale, cette thèse décrit une nouvelle synthèse *de novo* des 4-désoxy hexopyrannoses en plus de la préparation de *C*-glycosides biologiquement actifs. De plus, une attention particulière a été portée à la préparation *de novo* de 4-désoxy-*C*-disaccharides.

Dans un premier temps, le catalyseur de Cr(III) de Jacobsen et un complexe binaphtol/titane ont été utilisés pour réaliser des hétéro-Diels-Alder énantiosélectives. Les dihydropyrannes ainsi générés ont été transformés en 4-désoxy hexopyrannoses présents dans la nature. De cette façon, un dérivé de l'acide ézoaminuroïque, un précurseur de la désosamine et de la néosidomycine, a été préparé suivant cette approche *de novo*. De plus, à titre comparatif, la néosidomycine a également été fabriquée selon une approche chiron, à partir du méthyl α -D-mannopyrannoside. Finalement, une évaluation biologique préliminaire de la néosidomycine a été effectuée sur une la concanavoline-A (Chapitre 2).

Dans un deuxième temps, une allylation stéréosélective sur un aldéhyde lié *via* des liens C-C à une unité mannoside a permis de générer un alcool homoallylique. Cette dernière fonctionnalité a été transformée en 4-désoxy hexopyrannose de configuration D ou L. De cette façon, la préparation de pseudo 4-désoxy-*C*-disaccharides, de 4-désoxy-*C*-disaccharides et de pseudo 4-désoxy aza-*C*-disaccharides a facilement été réalisée. Les rapports diastéréoisomériques de la réaction d'allylation ont été déterminés en plus de la configuration absolue des nouveaux centres stéréogéniques formés. La transformation des alcools homoallyliques en pyrannes poly hydroxylés ou en lactames poly hydroxylés a été réalisée, en plus de la déprotection de certains membres de cette famille pour une évaluation biologique préliminaire sur la concanavoline-A (Chapitre 3).

Finalemment, la synthèse de *C*-glycosides biologiquement actifs a été réalisée selon deux volets: *i*) préparation de 3-*C*-mannopyrannosyl coumarines et *ii*) synthèse de *C*-galactosides, inhibiteurs de la lectine PA-IL. Pour ce faire, le couplage de Heck a été utilisé à partir d'un ester α,β -insaturé, attaché à une unité glycosidique *via* des liens C-C, pour générer un dérivé glycosyl cinnamate de méthyle. Cependant, lorsque le 2-iodophénol est utilisé comme partenaire de Heck, la coumarine correspondante a été isolée. Les dérivés *C*-galactopyrannosyl cinnamates de méthyle représentent de bons inhibiteurs monovalents de la PA-IL avec un K_d aussi bas que 37 μM (Chapitre 4).

Mots-clés : glucide, *C*-glycoside, 4-désoxy hexopyrannose, synthèse *de novo*, hétéro-Diels-Alder, allylation stéréosélective, *C*-mannopyrannosyl coumarine, inhibiteur de la PA-IL

Abstract

Carbohydrates represent a large family of organic molecules that play key roles in various biological processes. Due to their medicinal importance, preparation of deoxy-sugars, *C*-glycosides and *C*-disaccharides have become an important topic in organic synthesis. Mostly, this thesis presents a new *de novo* synthesis of 4-deoxy hexopyranoses, along with the preparation of biologically relevant *C*-glycosides. Moreover, a special attention has been focussed on the *de novo* synthesis of 4-deoxy-*C*-disaccharides.

Firstly, Jacobsen Cr(III) catalyst and a binaphthol/titanium complex have been used to catalyze enantioselective hetero-Diels-Alder reactions. The dihydropyran thus formed has been transformed into naturally occurring 4-deoxy hexopyranoses. Therefore, the ezoaminuroic acid core, a desosamine precursor and neosidomycin have been prepared following a *de novo* approach. Moreover, as a comparative study, neosidomycin has also been synthesized using a chiron approach from methyl α -D-mannopyranoside. Finally, a preliminary biological evaluation of neosidomycin has been applied on concanavalin-A (Chapter 2).

Secondly, homoallylic alcohols have been generated from a stereoselective allylation on aldehyde linked via C-C bonds to a mannoside residue. Then, the homoallylic alcohols have been transformed into 4-deoxy hexopyranoses in various configurations (D or L). Thereby, the syntheses of pseudo 4-deoxy-*C*-disaccharides, 4-deoxy-*C*-disaccharides and pseudo 4-deoxy aza-*C*-disaccharides have been easily performed. Determinations of the diastereoisomeric ratio of the allylation reactions along with the absolute configuration of the newly formed chiral center have been easily achieved. Various members of this new family have been deprotected for a preliminary biological evaluation on concanavalin-A (Chapter 3).

Finally, the syntheses of relevant *C*-glycosides have been realized regarding two aspects: *i*) 3-*C*-mannopyranosyl coumarin synthesis and *ii*) synthesis of *C*-galactosides as

PA-IL inhibitors. Methyl glycosyl cinnamates have been isolated using a Heck coupling on α,β -unsaturated ester linked to glycosidic moieties via C-C bonds. However, when 2-iodophenol is used as a Heck partner, the corresponding coumarins have been isolated. C-Galactosyl methyl cinnamate derivatives represent good monovalent inhibitors with K_d as low as 37 μ M against PA-IL (Chapter 4).

Keywords : carbohydrate, C-glycoside, 4-deoxy hexopyranose, *de novo* synthesis, hetero-Diels-Alder, stereoselective allylation, C-mannopyrannosyl coumarin, PA-IL inhibitor

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures.....	xii
Liste des schémas.....	xv
Liste des abréviations.....	xix
Remerciements.....	xxvii

Chapitre 1

Introduction à la synthèse *de novo* des glucides et à la synthèse des C-glycosides.....1

1.1. Historique et mise en contexte.....	1
1.2. Importance de l'étude des glucides.....	2
1.2.1. Abondance des glucides incluant les 4-désoxy hexopyrannoses.....	2
1.2.2. Médicaments à base de glucides.....	11
1.3. Historique et importance de la synthèse <i>de novo</i> des glucides.....	14
1.4. Exemples choisis de la littérature pour la synthèse des 4-désoxy hexopyrannoses...16	
1.4.1. Approche chiron.....	16
1.4.2. Approche enzymatique.....	20
1.4.3. Approche Diels-Alder.....	21
1.4.4. Autres approches conduisant aux 4-désoxy hexopyrannoses.....	31
1.5. Les C-disaccharides.....	34
1.5.1. Importance et préparation des C-glycosides.....	34
1.5.2. Préparation des C-disaccharides.....	38
1.5.3. Préparation des aza-C-disaccharides.....	44

1.6. Objectifs des travaux présentés	47
1.7. Références pour le Chapitre 1	49

Chapitre 2

Synthèse *de novo* énantiosélective de 4-désoxy hexopyrannoses.....89

2.1. Objectifs de la recherche.....	89
2.2. Introduction sur l'utilisation du catalyseur de Cr(III) de Jacobsen et d'un complexe binaphtol-titane.....	90
2.3. Préparation de 4-désoxy hexopyrannoses optiquement actifs	93
2.3.1. Stratégies de synthèse des différents 4-désoxy hexopyrannoses	93
2.3.2. Préparation du catalyseur chiral de Cr(III) de Jacobsen	94
2.3.3. Préparation des dérivés 4-désoxy- <i>ribo</i> - et <i>xylo</i> -hexopyrannoses et d'un précurseur de la méthyl β -D-désosamine	95
2.3.4. Acide ézoaminuroïque	98
2.3.4.1. Introduction à l'acide ézoaminuroïque.....	98
2.3.4.2. Préparation d'un dérivé de l'acide ézoaminuroïque.....	99
2.3.5. Néosidomycine.....	102
2.3.5.1. Introduction à la néosidomycine	102
2.3.5.2. Approche chiron.....	106
2.3.5.3. Approche <i>de novo</i>	108
2.3.5.4. Achèvement de la préparation de la néosidomycine.....	111
2.3.5.5. Évaluations biologiques préliminaires de la néosidomycine	115
2.4. Conclusions et perspectives pour le Chapitre 2	118
2.5. Références pour le Chapitre 2	119

Chapitre 3

Préparation de pseudo 4-désoxy-*C*-disaccharides, pseudo aza-4-désoxy-*C*-disaccharides et 4-désoxy-*C*-disaccharides *via* une allylation catalytique impliquant un complexe binaphtol-titane129

3.1. Introduction et objectifs.....	129
3.2. La réaction d'allylation stéréosélective.....	130
3.3. Allylation sur le 2-(2,3,4,6-tétra- <i>O</i> -benzyl- α -D-mannopyrannosyl)éthanal: travaux antérieurs	133
3.4. Optimisation de l'allylation stéréosélective sur le 2-(2,3,4,6-tétra- <i>O</i> -benzyl- α -D-mannopyrannosyl)éthanal	134
3.4.1. État de transition de la réaction d'allylation impliquant un complexe binaphtol-titane.....	138
3.5. Allylation stéréosélective sur un <i>C</i> -aldéhyde mannosylé allongé catalysée par un complexe binaphtol-titane	139
3.6. Attribution de la configuration absolue des alcools homoallyliques.....	143
3.7. Fonctionnalisation des alcools homoallyliques.....	146
3.7.1. Introduction	146
3.7.2. Préparation de pseudo <i>C</i> -D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-4-désoxy-D(L)-hexopyrannoses	147
3.7.3. Préparation de <i>C</i> -D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-4-désoxy-D(L)-hexopyrannoses	150
3.7.4. Les aza- <i>C</i> -disaccharides.....	156
3.7.4.1. Introduction aux aza- <i>C</i> -disaccharides	156
3.7.4.2. Préparation de pseudo <i>C</i> -mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-5-amino-4,5-didésoxy-D(L)-hexono-1,5-lactames	156
3.8. Évaluation biologique des dérivés <i>C</i> -mannosyles sur le complexe ConA-FITC-U87.....	159
3.8.1. Déprotection des mannosyl benzylés	159
3.8.2. Évaluations biologiques des <i>C</i> -mannosyles	161

3.9. Conclusion et perspectives pour le Chapitre 3	163
3.10. Références pour le Chapitre 3	164
Chapitre 4	
Préparation de 3-C-mannopyrannosyl coumarines et d'inhibiteurs de la PA-IL.....	176
4.1. Introduction et objectifs	176
4.2. Le couplage de Heck	178
4.3. Les C-glycosyl coumarines.....	178
4.3.1. Introduction aux coumarines.....	178
4.3.2. Exemples choisis de la littérature décrivant la préparation des C-glycopyrannosyl coumarines.....	182
4.3.3. Préparation de 3-C-mannopyrannosyl coumarines	185
4.3.4. Conclusions concernant la préparation des 3-C-mannopyrannosyl coumarines	190
4.4. La lectine PA-IL.....	191
4.4.1. Introduction à la PA-IL	191
4.4.2. Exemples choisis de la littérature décrivant la préparation d'inhibiteurs de la PA-IL.....	194
4.4.3. Préparation d'inhibiteurs de la PA-IL	197
4.4.4. Évaluation biologique sur la PA-IL	205
4.4.5. Conclusions concernant la préparation d'inhibiteurs de la PA-IL.....	209
4.5. Conclusions pour le Chapitre 4	209
4.6. Références pour le Chapitre 4.....	210
Chapitre 5	
Partie expérimentale.....	224
5.1. Notes générales	224

5.2. Procédures expérimentales pour le Chapitre 2	227
5.2.1. Protocole standard pour la culture cellulaire et pour l'analyse par FACS	249
5.3. Procédures expérimentales pour le Chapitre 3	251
5.3.1. Attribution de la configuration absolue des alcools homoallyliques <i>via</i> la méthode de Mosher	260
5.4. Procédures expérimentales pour le Chapitre 4	289
5.5 Références pour le Chapitre 5	311

Liste des tableaux

Tableau 2.1. Optimisation du couplage entre les glycosyles donneurs 2.39 , 2.51 et 2.52 et le 3-cyanométhylindole (2.41) pour la préparation du dérivé α -indole- <i>N</i> -glycosyle 2.42	113
Tableau 3.1. Alkylation stéréosélective sur l'aldéhyde 3.5 donnant accès aux groupements alcools homoallyliques 3.6 et 3.7	134
Tableau 3.2. Alkylation stéréosélective en présence d'une quantité stœchiométrique d'acide de Lewis, donnant accès aux composés 3.6 et 3.7	136
Tableau 3.3. Optimisation de l'alkylation stéréosélective catalytique utilisant un complexe binaphtol-titane, donnant accès aux composés 3.6 et 3.7	138
Tableau 3.4. Alkylation stéréosélective catalysée par un complexe binaphtol-titane sur le dérivé aldéhyde 3.10	141
Tableau 3.5. Déprotection des hydroxyles benzylés de certains dérivés <i>C</i> -glycosides en présence de 10 % de Pd/C ou de Pd(OH) ₂	160
Tableau 3.6. Libération des cellules cancéreuses (%) à partir du complexe ConA-FITC-U87 induit par les ligands <i>C</i> -mannosides 3.55-3.62 et la référence méthyl α -D-mannopyrannoside 2.34	162
Tableau 4.1. Réaction de Heck sur le dérivé <i>C</i> -galactosyle 4.41 avec différents iodures d'aryles 4.45-4.51 , suivie de la déprotection des hydroxyles à l'aide du méthoxyde de sodium (4.59-4.65).....	200
Tableau 4.2. Préparation d'amides à partir du galactoside 4.44 et différentes amines 4.66-4.69 , suivie d'une déprotection des hydroxyles avec le méthoxyde de sodium (4.74-4.77).....	202
Tableau 4.3. IC ₅₀ et K _d des <i>C</i> -galactosides évalués par ELLA (IC ₅₀ , μ M) et ITC (K _d , μ M) respectivement.....	206
Tableau 5.1. Différence des déplacements chimiques ($\Delta\delta^{\text{SR}}$) de certains signaux RMN ¹ H des dérivés esters MTPA 3.18 et 3.19	263

Tableau 5.2. Différence des déplacements chimiques ($\Delta\delta^{\text{SR}}$) de certains signaux RMN ^1H des esters MTPA 3.20 et 3.21	263
Tableau 5.3. Différence des déplacements chimiques ($\Delta\delta^{\text{SR}}$) de certains signaux RMN ^1H des dérivés esters MTPA 3.22 et 3.23	264
Tableau 5.4. Différence des déplacements chimiques ($\Delta\delta^{\text{SR}}$) de certains signaux RMN ^1H des esters MTPA 3.24 et 3.25	265

Liste des figures

Figure 1.1. Structures des glucides les plus abondants dans la nature.....	3
Figure 1.2. Exemples choisis de glucides d'importance significative: le sulfate de chondroïtine (1.9) et la vancomycine (1.10).....	6
Figure 1.3. Exemples choisis de glucides d'importance significative: le Man ₉ GlcNAc ₂ 1.11, un polysaccharide capsulaire 1.12 et le Globo-H 1.13.....	7
Figure 1.4. Exemples choisis de glucides d'importance significative: la paromomycine (1.14) et la ribothymidine (1.15).....	8
Figure 1.5. Exemples choisis de glucides d'importance significative: l'amphotéricine B (1.16), l'aeruginosine 205B (1.17), la doxorubicine (1.18), et la calicheamicine (1.19).....	8
Figure 1.6. Exemples choisis de la littérature de 4-désoxy hexopyrannoses présents dans la nature; les motifs 4-désoxy hexopyrannoses sont présentés en bleu	10
Figure 1.7. Médicaments à base de glucides ou dérivés de glucides disponibles commercialement: zanamivir (1.32) et le phosphate d'oseltamivir (1.33).....	12
Figure 1.8. Médicaments à base de glucides ou dérivés de glucides disponibles commercialement: miglustat (1.34), voglibose (1.35), miglitol (1.36) et acarbose (1.37) ...	12
Figure 1.9. Médicaments à base de glucides ou dérivés de glucides disponibles commercialement: sodium d'ardeparine (1.38), dalteparine (1.39) et enoxaparine (1.40)...	13
Figure 1.10. Médicaments à base de glucides ou dérivés de glucides disponibles commercialement: AZT (1.41) et 3TC (1.42).....	14
Figure 1.11. Approche générale utilisant la réaction d'HDA pour la synthèse de monosaccharides	22
Figure 1.12. Catalyseurs chiraux ou complexes chiraux 1.78-1.90 utilisés pour la réaction d'HDA entre le diène de Danishefsky et différents aldéhydes ¹¹³⁻¹²⁸	25
Figure 1.13. Catalyseurs chiraux 1.79, 1.81, 1.86, 1.91 et 1.92 utilisés pour la réaction d'HDA entre le 1-méthoxy-1,3-butadiène et différents aldéhydes ^{113, 116, 129-134}	28

Figure 1.14. Exemples de glycosides donneurs utilisés pour la formation de <i>C</i> -glycosides ¹⁵²⁻¹⁶⁵	35
Figure 2.1. Catalyseurs chiraux utilisés lors de cette étude: la base de Schiff tridentate de Cr(III) de Jacobsen 1.79 et le complexe (–)-(<i>S</i>)-BINOL/Ti(<i>Oi</i> -Pr) ₄ 1.86	89
Figure 2.2. Structure originellement proposée pour la néosidomycine (2.33) ⁴¹	103
Figure 2.3. Conformation ⁴ C ₁ (D) et certains effets NOE du composé 2.54	110
Figure 2.4. Évaluation du méthyl α-D-mannopyrannoside (2.34) (50 μM) sur le complexe ConA-FITC-U87.....	117
Figure 2.5. Évaluation de la néosidomycine (1.28) (50 μM) sur le complexe ConA-FITC-U87.....	118
Figure 3.1. Stratégie de synthèse pour la préparation de pseudo 4-désoxy- <i>C</i> -disaccharides, pseudo aza-4-désoxy- <i>C</i> -disaccharides et de 4-désoxy- <i>C</i> -disaccharides	130
Figure 3.2. Exemples choisis de la littérature décrivant des acides de Lewis chiraux 3.1-3.4 pour la catalyse de la réaction d'allylation stéréosélective	132
Figure 3.3. Rationnel mécanistique lors de l'allylation de Keck sur l'aldéhyde 3.5 , tel que proposé par le groupe de Corey ²⁸	139
Figure 3.4. Stratégie synthétique pour la préparation de <i>C</i> -allyl- <i>C</i> -disaccharides et/ou <i>C</i> -trisaccharides.....	152
Figure 3.5. Conformation chaise postulée pour le dérivé α- <i>C</i> -allyl-4-désoxy- <i>C</i> -disaccharide 3.43	154
Figure 4.1. Stratégie générale pour la préparation de 3- <i>C</i> -mannopyrannosyl coumarines et d'inhibiteurs de la PA-IL	177
Figure 4.2. Méthodes généralement utilisées pour l'élaboration des coumarines ²³⁻²⁹	180
Figure 4.3. Préparation de coumarines <i>via</i> une catalyse au palladium ³⁰⁻³⁵	181
Figure 4.4. Conformation ⁴ C ₁ (D) du dérivé aldéhyde insaturé 4.14 et confirmation de la configuration anomérique <i>via</i> la détection de certains effets de NOE.....	187
Figure 4.5. Acides aminés impliqués dans le site actif de la structure cristalline du complexe PA-IL/galactose (PDB: 1OKO).....	193
Figure 4.6. Modélisation de l'interaction entre la PA-IL et le dérivé naphthyle 4.36	196

Figure 4.7. Confirmation de la stéréochimie de la double liaison <i>via</i> un effet NOE sur le composé 4.70	203
Figure 4.8. Inhibiteur multivalent 4.79 réalisé par le Dr. Yoann M. Chabre.....	204
Figure 4.9. Modélisation moléculaire du dérivé acide carboxylique 4.44 dans le site actif de la PA-IL.....	208
Figure 5.1. Liaison de la ConA-FITC à la surface des cellules U87 à différentes concentrations: noir (5 µg/mL), rouge (10 µg/mL), vert (20 µg/mL), rose (50 µg/mL) et bleu (100 µg/mL).....	251
Figure 5.2. Modèle proposé par le groupe de Mosher: détermination de la configuration et signes attendus pour les $\Delta\delta^{\text{SR10}}$	262

Liste des schémas

Schéma 1.1. Préparation du formose par Butlerow ⁶⁰ et synthèse de trois hexopyranoses par Fischer ⁶¹	15
Schéma 1.2. Préparation du 4-désoxy-D- <i>xylo</i> -hexopyranose 1.52 par le groupe de Cerny ⁸¹	17
Schéma 1.3. Différentes désoxygénations en position C-4 réalisées par le groupe de Rauter et structure de l'amipurimycine 1.53 ⁸⁵	18
Schéma 1.4. Conversion du 4-azido-4-désoxy-D-galactoside 1.61 en 4-désoxy-D- <i>érythro</i> -hexopyrannosid-3-ulose 1.62 réalisée par le groupe de Guo ⁸⁶	19
Schéma 1.5. Préparation des dérivés 4-désoxy-D 1.66 et 4-désoxy-L 1.67 hexopyrannosyluronates par le groupe de Stachulski ⁸⁷	20
Schéma 1.6. Préparation du dérivé 4-désoxy-D- <i>lyxo</i> -hexopyranose 1.70 par le groupe de Fuganti ⁹⁵	21
Schéma 1.7. Synthèse des 4-désoxy hexopyranoses racémiques 1.75-1.77 par le groupe de (a) Danishefsky ¹⁰⁴ et (b) par différents groupes ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷	23
Schéma 1.8. Préparation racémique du 4-désoxy hexopyranose 1.97 par le groupe de Boger ¹³⁵	29
Schéma 1.9. Catalyseurs chiraux 1.98 et 1.99 utilisés lors de la réaction d'HDA entre des éthers de vinyle et des α -cétoesters β,γ -insaturés réalisée par le groupe de Jorgensen ¹³⁸ ...	30
Schéma 1.10. Préparation du 4-désoxy-D- <i>lyxo</i> -hexose 1.104 par le groupe de Vogel ¹⁴⁰	31
Schéma 1.11. Préparation du dérivé méthyl 4-désoxy- α -L- <i>lyxo</i> -hexopyrannoside 1.113 par le groupe de Guaragna ¹⁴²	32
Schéma 1.12. Préparation du dérivé 4-désoxy-L- <i>altro</i> -hexono-1,5-lactone 1.119 par le groupe de O'Doherty ¹⁴⁵	33
Schéma 1.13. Préparation du 1-biotinamido-3-(α -D-mannopyrannosyl)propane 1.124 par le groupe de Bertozzi ¹⁷⁹	37
Schéma 1.14. Première préparation de C-disaccharide 1.130 par le groupe de Sinaÿ ¹⁹⁰	39

Schéma 1.15. Préparation d'un <i>C</i> -disaccharide 1.135 par le groupe de Martin ¹⁹⁸	41
Schéma 1.16. Préparation d'un <i>C</i> -disaccharide (1.143) par le groupe de Postema ²⁰³	42
Schéma 1.17. Préparation de D-D et D-L- <i>C</i> -disaccharides par le groupe d'Armstrong ²⁰⁴	43
Schéma 1.18. Préparation des précurseurs du couplage de Miyaura-Suzuki 1.154 et 1.158 par le groupe de Johnson ²²²	46
Schéma 1.19. Préparation du D-aza-Man- β -(1 \rightarrow 6)-D-Man 1.161 par le groupe de Johnson ²²²	46
Schéma 2.1. Stratégie pour la préparation énantiosélective des 4-désoxy hexopyrannoses.....	94
Schéma 2.2. Préparation de la base de Schiff tridentate chirale de Cr(III) 1.79	95
Schéma 2.3. Préparation des dérivés méthyl 4-désoxy- β -D- <i>ribo</i> - et <i>xylo</i> -hexopyrannosides 2.7 et 2.9 respectivement.....	96
Schéma 2.4. Préparation d'un précurseur de la méthyl β -D-désosamine 2.13	97
Schéma 2.5. Préparation de l'acide ézoaminuroïque protégé 2.15 par le groupe de Knapp ^{40d} et 2.16 par le groupe de Datta ^{40b}	99
Schéma 2.6. Préparation d'un dérivé méthyl 4-désoxy- β -D- <i>xylo</i> -hexopyrannosiduronate de méthyle 2.25	100
Schéma 2.7. Préparation d'un dérivé de l'acide ézoaminuroïque 2.16	101
Schéma 2.8. Deuxième voie synthétique pour la préparation d'un dérivé de l'acide ézoaminuroïque 2.16	102
Schéma 2.9. Préparation de la néosidomycine 1.28 <i>via</i> une approche chiron, réalisée par le groupe de Wightman ⁴⁴	104
Schéma 2.10. Analyse rétrosynthétique de la néosidomycine (1.28).....	106
Schéma 2.11. Approche chiron pour la préparation des intermédiaires 2.39 , 2.51 et 2.52	107
Schéma 2.12. Préparation de l'intermédiaire 2.57	109
Schéma 2.13. Deuxième voie de synthèse pour la préparation de l'intermédiaire 2.57	110
Schéma 2.14. Dernières étapes pour la préparation de la néosidomycine (1.28).....	114

Schéma 3.1. Préparation du 2-(2,3,4,6-tétra- <i>O</i> -benzyl- α -D-mannopyrannosyl)éthanal 3.5 réalisé par Jonathan Vaucher	133
Schéma 3.2. Préparation d'un <i>C</i> -aldéhyde mannosylé allongé 3.10	140
Schéma 3.3. Préparation des composés 3.14 et 3.15 , dérivés de l'acide (<i>R</i>)-(-)- <i>O</i> -acétylmandélique	142
Schéma 3.4. Préparation des esters MTPA 3.18-3.21 à partir des composés 3.6 et 3.7	144
Schéma 3.5. Préparation des esters MTPA 3.22-3.25 à partir des composés 3.11 et 3.12 .	145
Schéma 3.6. Préparation du dérivé pseudo <i>C</i> -D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-4-désoxy-D- <i>ribo</i> -hexopyrannoside 3.33	148
Schéma 3.7. Préparation du dérivé pseudo <i>C</i> -D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-4-désoxy-L- <i>lyxo</i> -hexono-1,5-lactone 3.36	150
Schéma 3.8. Préparation du dérivé <i>C</i> -D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-4-désoxy-D- <i>ribo</i> -hexono-1,5-lactone 3.39	151
Schéma 3.9. Préparation du dérivé <i>C</i> -D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-4-désoxy-L- <i>ribo</i> -hexono-1,5-lactone 3.42	152
Schéma 3.10. Préparation du dérivé α - <i>C</i> -allyl-4-désoxy- <i>C</i> -disaccharide 3.43	153
Schéma 3.11. Préparation du dérivé cétone 3.46	155
Schéma 3.12. Préparation du dérivé pseudo <i>C</i> -D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-5-amino-4,5-didésoxy-L- <i>ribo</i> -hexono-1,5-lactame 3.50	157
Schéma 3.13. Préparation du dérivé pseudo <i>C</i> -D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-5-amino-4,5-didésoxy-D- <i>ribo</i> -hexono-1,5-lactame 3.54	158
Schéma 4.1. Première préparation de la <i>C</i> -glucopyrannosyl coumarine 4.5 par le groupe de Schmidt ^{24a}	183
Schéma 4.2. Préparation de la <i>C</i> -glucopyrannosyl coumarine 4.9 par le groupe de Dhavale ^{23a}	184
Schéma 4.3. Préparation de la 4- <i>C</i> -galactosyl coumarine 4.12 par le groupe de Roy ³⁷	184
Schéma 4.4. Préparation des dérivés aldéhydes insaturés	186
Schéma 4.5. Préparation de la α -3- <i>C</i> -mannopyrannosyl coumarine 4.18	188

Schéma 4.6. Préparation de la β -3- <i>C</i> -mannopyrannosyl coumarine 4.20	188
Schéma 4.7. Préparation de l'homologue α -3- <i>C</i> -mannopyrannosyl coumarine 4.24	189
Schéma 4.8. Préparation d'inhibiteurs multivalents de la PA-IL par le groupe de Marra ⁶⁵	195
Schéma 4.9. Inhibiteurs de la PA-IL synthétisés par le groupe de Roy. Les IC ₅₀ (μ M) sont entre parenthèses et indiquent le potentiel d'affinité avec la PA-IL ^{66, 68}	196
Schéma 4.10. Préparation du dérivé acide cinnamique galactosylé 4.44	199

Liste des abréviations

18-C-6	18-couronne-6
α	alpha
$[\alpha]_D$	rotation optique spécifique basée sur la raie D du sodium (589 nm)
β	bêta
δ	déplacement chimique
Δ	chauffage
ν	élongation
$^{\circ}\text{C}$	degré Celsius
Å	ångström
AA	acide aminé
Ac	acétyle
acac	acétylacétonate
Ac ₂ O	anhydride acétique
AcOH	acide acétique
Ad	adamantyle
AD-mix	mélange pour une dihydroxylation asymétrique
AIBN	azobisisobutyronitrile
Aq	aqueux ou aqueuse
AL	acide de Lewis
Ar	aryle
BAIB	(diacétoxy)iodobenzène
9-BBN	9-borabicyclo-[3,3,1]-nonane
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BINOL	1,1'-bi-2-naphtol
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
Bn	benzyle

br	large (acronyme anglais pour <i>broad</i>)
Br	bromure
Bu	butyle
bsrpd	basé sur la récupération du produit de départ
Bz	benzoyle
BzOH	acide benzoïque
<i>c</i>	concentration en g/100 mL
cat	catalyseur
CBZ	benzyloxycarbonyle
CCM	chromatographie sur couche mince
cm	centimètre
ConA	concanavaline A
Cy	cyclohexyle
d	doublet
D	configuration D
dd	doublet de doublet
DAIB	(diacétoxy)iodobenzène
dba	dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCM	dichlorométhane
<i>de</i>	excès diastéréomérique
DEAD	1,2-diazènedicarboxylate de diéthyle
DIAD	1,2-diazènedicarboxylate de diisopropyle
DIBAL	diisobutylaluminium
DIC	diisopropylcarbodiimide
DIPEA	diisopropyléthylamine
DPPA	azoture de diphenylphosphonate
DMA	<i>N,N</i> -diméthylacétamide

DMAP	<i>N,N</i> -diméthyl-4-aminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMP	2,2-diméthoxypropane
DMSO	diméthylsulfoxyde
DNBPG	<i>R</i> -(-)- <i>N</i> -(3,5-dinitrobenzoyl)phénylglycine
E	électrophile
<i>E</i>	<i>entgegen</i>
<i>ee</i>	excès énantiomérique
ELLA	acronyme anglais de <i>enzyme-linked lectin assay</i>
éq	équation
équiv	équivalent
Et	éthyle
et al.	et autres (<i>et alii</i>)
éter	diéthyléter
ES	électronébulisation (acronyme anglais d' <i>Electrospray</i>)
FACS	cytométrie de flux (acronyme anglais de <i>fluorescence-activated cell sorting</i>)
FES	faculté des études supérieures
FITC	fluorescéine <i>iso</i> -thiocyanate
FK	fibrose kystique
FT-IR	infra-rouge à transformée de Fourier
Fuc	fucose
g	gramme
Gal	galactose
GC	chromatographie en phase gazeuse
GF	groupement fonctionnel
Glc	glucose
Gly	glycine
GP	groupement protecteur

h	heure
H	hydrogène
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyl- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -benzotriazole-1-yl)uronium hexafluorophosphate
HDA	hétéro-Diels-Alder
HOBt	hydroxybenzotriazole
HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance (acronyme anglais de <i>high performance liquid chromatography</i>)
Hz	hertz
<i>i</i>	iso
Ido	idose
<i>i</i> -Bu	<i>iso</i> -butyle
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyle
IR	infra rouge
ITC	calorimètre de titration isotherme
<i>J</i>	constante de couplage
kJ	kilojoule
L	litre
L	configuration L
Lac	lactose
LAH	hydrure d'aluminium de lithium
Leu	leucine
LG	groupement partant (acronyme anglais de <i>leaving group</i>)
LiHMDS	lithium hexaméthylidisilazide
m	multiplet
<i>m</i>	<i>méta</i>
M	molaire
<i>m</i> CPBA	acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
Man	mannose

Me	méthyle
Mes	2,4,6-triméthylphényle
mg	milligramme
MHz	mégahertz
mL	millilitre
min	minute
mol	mole
mol %	pourcentage molaire
mmol	millimole
MOMCl	chlorométhoxyméthyle
Ms	mésylate
MTPA	α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétique
nm	nanomètre
NMO	<i>N</i> -méthylmorpholine <i>N</i> -oxyde
NMP	<i>N</i> -méthylpyrrolidinone
NOE	effet Overhauser nucléaire
Nu	nucléophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
p	page
PCC	chlorochromate de pyridinium
pf	point de fusion
Ph	phényle
Ph.D.	<i>Philosophiae Doctor</i>
Piv	pivaloate
pKa	potentiel de la constante d'acidité
PMB	4-méthoxybenzyle
ppm	partie par million
PPTS	pyridinium p-toluènesulfonate

Pr	professeur
pr	propyle
pyr	pyridine
q	quadruplet
quant.	quantitatif
R	substituant
Rf	rapport frontal (acronyme anglais de <i>retarding factor</i>)
rac	racémique
rd	rapport de diastéréoisomères
rdt	rendement
Réf	référence
s	singulet
S	<i>sinister</i>
SDS	acronyme anglais de <i>solvent dispensing system</i>
sec	seconde
RMN ¹³ C	résonance magnétique du carbone 13
RMN ¹ H	résonance magnétique du proton
SM	spectroscopie de masse
SMHR	spectroscopie de masse haute résolution
S _N 2	substitution nucléophile de second ordre
t	triplet
<i>t</i>	<i>tert</i>
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TAP	tétraarylphosphonium
TBABr	bromure de tétrabutylammonium
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBS	<i>t</i> -butyldiméthylsilyle
TBSCl	chlorure de <i>t</i> -butyldiméthylsilyle
TEMPO	2,2,6,6-tétraméthylpiperidine-1-oxyle

Tf	triflate
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TM	tamis moléculaire
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
Tol	toluène
Ts	tosyle
UA	unité arbitraire
μL	microlitre
X	halogénure
Z	<i>zusammen</i>

À Marilène

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier le Professeur Stephen Hanessian pour les rencontres que nous avons eues en plus de m'avoir donné l'opportunité de réaliser une thèse de doctorat à l'Université de Montréal. Chacune de ces rencontres a été très enrichissante.

J'aimerais exprimer ma profonde gratitude envers le Professeur René Roy pour m'avoir accueilli au sein de son groupe de recherche. Sa confiance, ses précieux conseils et sa patience ont assurément rendu mon passage à ses côtés inoubliable. Merci de m'avoir donné une certaine liberté dans mes recherches.

Je voudrais également remercier les Professeurs Yvan Guindon, Nicolas Moitessier et James D. Wuest de me faire l'honneur de juger ce travail.

Je tiens également à remercier mes collègues de laboratoire avec qui j'ai passé énormément de temps. Ils m'ont permis d'apprendre d'avantage sur la chimie et sur ma personne. Merci Yoann, grâce à toi je suis une meilleure personne et un bien meilleur *mots-croisiste*; Tze Chieh, tu es un modèle de détermination pour moi; Alex, merci pour nos discussions *enrichissantes*; Marc-André, merci pour la chimie et pour les très *intéressantes discussions*. Merci à tous les membres du groupe de recherche, plus spécialement Mathieu, Milan, Jacques, Philipe, Julien, François et finalement Sylvain pour les modélisations moléculaires. J'aimerais également remercier le Département de chimie, plus spécialement le Professeur Sylvain Canesi. Ton travail acharné m'inspire énormément, merci pour la chimie et surtout pour les *échecs!!!*

Il est important de noter que ces recherches ont nécessité la participation de plusieurs collaborateurs. Ils ont tous amené leur expertise sans laquelle certains aspects de nos travaux n'auraient pu être complétés. Les évaluations biologiques ont été réalisées par les groupes du Professeur Annabi (Université du Québec à Montréal) et du Professeur Imberty (CERMAV-CNRS, Grenoble).

J'aimerais remercier tous ceux qui ont eu la patience de lire et relire les chapitres de ma thèse. Yoann, Marie-Christine, Marc-André, Marilène et François, je vous remercie d'avoir embelli et amélioré grandement cette thèse.

Au long de mes études doctorales, j'ai été supporté financièrement par des bourses dont je remercie les donateurs: le FQRNT et le Département de chimie de l'Université de Montréal. Une reconnaissance pour le CRSNG pour une chaire de recherche en chimie thérapeutique octroyé à René Roy. Finalement, merci à Boehringer Ingelheim pour la donation du catalyseur de Grubbs de deuxième génération.

Une reconnaissance spéciale à ma famille qui m'a supporté tout au long de mes études et qui a su me motiver durant les nombreux échecs. Maman, Papa, Jacinthe, Jean-Christian, merci pour ce que vous êtes. Marilène, ta détermination et ton courage ont su me motiver plus que tout. Ta compréhension, ta patience et ton écoute font de toi une personne hors du commun. Finalement, je remercie Jean pour sa compréhension depuis toutes ces années.

*La vocation, c'est d'avoir
pour métier sa passion.*

-Stendhal

Chapitre 1. Introduction à la synthèse *de novo* des glucides et à la synthèse des C-glycosides

1.1. Historique et mise en contexte

Les glucides, tels que la cellulose, la chitine et le glycogène, ont longtemps été considérés comme de simples structures de stockage d'énergie moléculaire.¹ Au fil des années, de nouvelles découvertes dans les domaines de la chimie et de la biologie moléculaire ont permis l'identification d'oligosaccharides d'importance médicale, comme des glycoprotéines, des glycolipides ou des oligosaccharides libres.² Initialement, la découverte de la synthèse des glucides produits lors de la photosynthèse a présenté ces derniers comme suivant la formule $C_n(H_2O)_n$. Considérés comme des hydrates de carbone, ils ont donc été nommés «carbohydrates». Depuis le siècle dernier, la définition de ces derniers a évolué et ils sont désormais associés à un composé aldéhydique ou cétone polyhydroxylé ou un dérivé incluant: *i*) une substitution d'un ou plusieurs groupement(s) hydroxyle(s) par des atomes d'hydrogène (désoxy sucre) ou d'azote (amino sucre), des dérivés de l'acide phosphorique (phospho sucre), des dérivés de l'acide sulfurique (sulfo sucre), des dérivés du soufre (thio sucre), d'autres monosaccharides (oligosaccharides et polysaccharides); *ii*) le remplacement de l'oxygène endocyclique par un atome de carbone (carba sucre) ou un atome d'azote (aza sucre) et le remplacement de l'oxygène exocyclique par un atome de carbone (C-glycoside); *iii*) une oxydation d'un ou plusieurs groupement(s) hydroxyle(s) pour donner des acides glycuroniques ou des ulosides; et finalement *iv*) liaison d'un ou des glucide(s) avec une biomolécule comme des lipides (glycolipides) ou des protéines (glycoprotéines).¹ Avec cette définition élargie des glucides, il est plus facile de comprendre l'étendue réelle et l'importance de cette famille de molécules.

L'utilisation et la compréhension du rôle des glucides ont débuté à la fin du 19^e siècle avec l'assignation de la configuration relative des monosaccharides par Emil Fischer.³ Cette étape-clé a été d'une importance fondamentale pour les chimistes des

glucides ainsi que pour la chimie organique dans son ensemble, prouvant la validité du postulat de van't Hoff-Le Bel: la géométrie de l'atome de carbone est tétraédrique.⁴ Au cours du dernier siècle, de nouvelles méthodes de synthèse et l'évaluation réelle du rôle des glucides ont permis une éclosion de la recherche dans ce domaine. Mentionnons que, de par leur abondance et leur fonctionnalisation unique, les glucides sont considérés, aux yeux des chimistes organiciens, comme l'un des plus grands outils fournis par la nature.⁵ Pour cette raison, la partie introductive de ce premier chapitre portera d'abord sur l'importance de l'étude des glucides. Par la suite, deux sections constitueront le corps de ce chapitre bibliographique. Dans un premier temps, un survol de la synthèse *de novo* des glucides (focalisant sur les 4-désoxy hexopyrannosides) sera effectué. Ensuite, la synthèse de C-glycosides sera abordée, incluant les C-disaccharides et les aza-C-disaccharides. Finalement, un résumé des objectifs des travaux décrits dans cette thèse sera présenté.

La nomenclature utilisée dans ce travail est conforme aux règles de nomenclature des glucides.⁶ Le terme «désoxy» indique le remplacement d'un groupement hydroxyle par un atome d'hydrogène. Le préfixe désoxy- apparaît avant le nom du sucre et est précédé du nombre indiquant sa position. La nomenclature systématique sera généralement employée, bien que certains noms triviaux seront utilisés pour simplifier le texte.

1.2. Importance de l'étude des glucides

1.2.1. Abondance des glucides incluant les 4-désoxy hexopyrannoses

Les glucides constituent la classe de molécules organiques la plus abondante sur la planète.⁷ Cette grande diversité provient de la possibilité d'assembler différents monomères saccharidiques, et ce, à différentes positions sur le cycle pyranose ou furanose. En plus d'avoir la possibilité d'une poly substitution sur une même unité monomérique (ramification), la complexité de ces molécules peut s'accroître en raison de leur potentiel à former des isomères α et β en position anomérique. *In vivo*, les

informations structurales véhiculées par ces molécules peuvent être décodées par les lectines (protéines pouvant lier une et/ou des unité(s) saccharidique(s)) impliquées dans plusieurs évènements physiologiques et pathologiques. Ainsi, cette section portera tout d'abord sur les glucides abondants dans la nature, ensuite sur les glucides d'importance médicinale et finalement sur les 4-désoxy hexopyrannoses.

Parmi les glucides naturels les plus abondants, la cellulose **1.1** est constituée d'une chaîne homopolymérique linéaire de D-glucose liée par des liaisons β -(1 \rightarrow 4) variant de quelques dizaines à quelques milliers d'unités monomériques de glucose (Figure 1.1). Il s'agit du constituant principal des végétaux (bois et fibres textiles) puisqu'elle est constitutivement présente dans la paroi des cellules végétales. Bien que la cellulose ne soit pas digérée par l'homme, celle-ci est utile pour le fonctionnement des intestins et elle représente une source de fibres végétales.⁸

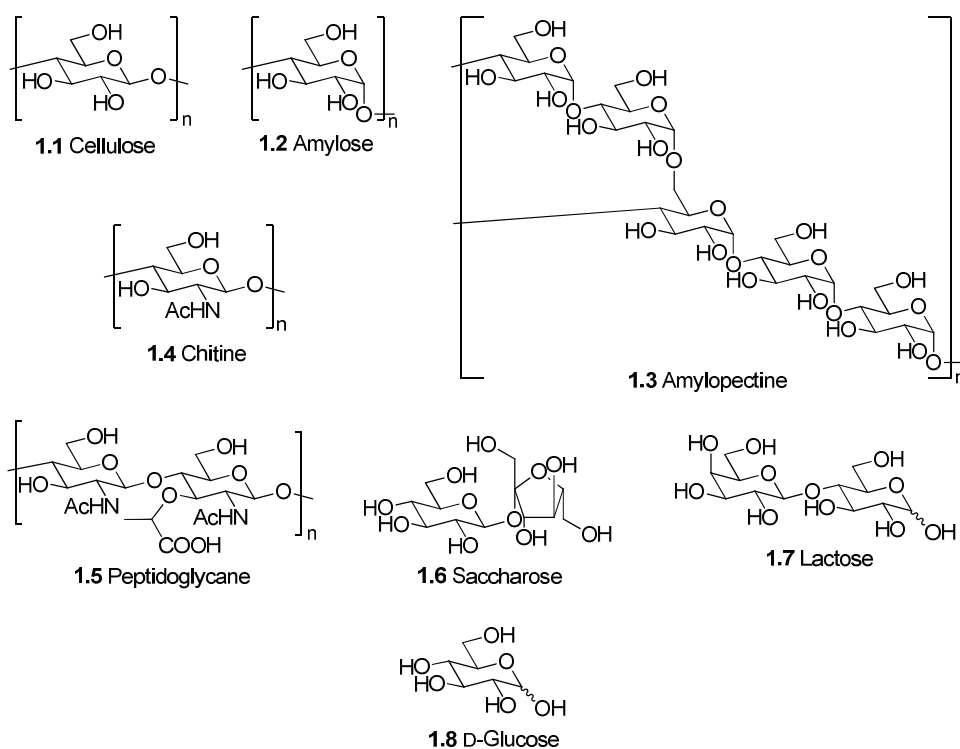


Figure 1.1. Structures des glucides les plus abondants dans la nature

Un autre composé important du point de vue commercial et biologique est l'amidon, lequel est composé de deux homopolymères (l'amylose **1.2** et l'amylopectine **1.3**) de taille variant entre six cents et cent millions d'unités glucosidiques. L'amylose est un polymère possédant des liaisons α -(1→4) et l'amylopectine est un polymère de glucose possédant des liaisons α -(1→4) avec des ramifications α -(1→6) à toutes les 24 à 30 unités. Cette réserve d'énergie végétale, particulièrement abondante dans les légumineuses, est facilement assimilable par l'humain *via* les amylases (enzymes présentes dans la salive) ainsi que par le suc pancréatique, permettant son hydrolyse en dextrine, en maltose et en sa plus simple unité: le glucose.

Dans le même ordre d'idées, la chitine **1.4** est l'un des principaux composants de l'exosquelette des insectes et autres arthropodes. La structure de cette dernière est similaire à celle de la cellulose, à la différence d'un enchaînement des unités monomériques de *N*-acétylglucosamine selon des types de liaisons identiques. La chitine est la deuxième classe de saccharides la plus produite dans la nature, après la cellulose.

Un autre glucide très abondant dans la nature est le peptidoglycane (muréine) **1.5** qui est un hétéropolymère composé de *N*-acétylglucosamine et d'acide *N*-acétylmuramique liés *via* des enchaînements β -(1→4). Ce polymère compose la paroi bactérienne (autant Gram-positive que négative) et bien que d'autres types de glucides s'y retrouvent, la muréine en est le principal constituant. Le saccharose (sucrose ou β -D-fructofurannosyl-(2→1)- α -D-glucopyrannoside) **1.6** est quant à lui un diholoside extrait de la canne à sucre et possède des propriétés édulcorantes servant de référence dans l'échelle des produits sucrants. Cette molécule a longtemps été utilisée pour assaisonner la nourriture.

Le lactose **1.7** est un glucide naturel trouvé dans le lait des mammifères et représente une source d'énergie essentielle pour les jeunes de ces derniers. Le lactose est lui aussi un diholoside composé d'une molécule de D-galactose et d'une unité D-glucose reliées entre elles par une liaison β -(1→4). Les personnes intolérantes au lactose n'ont

pas l'enzyme nécessaire à sa digestion, mais il existe toutefois des comprimés de lactase, l'enzyme capable de dissocier ce lien glycosidique spécifique.

Finalement, le glucose **1.8** est un aldohexose qui peut être directement assimilé par l'organisme. Celui-ci se retrouve dans les plus grandes familles des matériaux à base de glucides, tels la cellulose, l'amidon, le saccharose et le lactose. Le glucose est une source d'énergie immédiate et stabilise la pression osmotique du sang. Il est important de noter que le glucose sert de précurseur pour la formation du glycogène et pour la biosynthèse des acides gras.¹

Théoriquement, chaque classe de biomolécules pourrait être isolée sous sa forme glycosylée et une estimation récente suggère que près de la moitié des médicaments potentiels dérivés de produits naturels sont des métabolites secondaires glycosylés.⁹ Plusieurs revues de la littérature suggèrent qu'en altérant le degré de glycosylation de l'un de ces métabolites, de nouvelles classes d'agents thérapeutiques pourraient ainsi être générées.¹⁰ Autre fait important, toutes les parois des cellules sont couvertes de glucides, couche aussi appelée «glycocalyx».¹¹ Cette dernière, d'une épaisseur variant entre 10 à 100 nm,¹² se compose de glycoprotéines, de protéoglycanes, de glycolipides¹³ et de protéines liées aux glycophosphatidylinositols.^{14, 15} Les degrés de glycosylation des protéines et des lipides varient en réponse aux stimuli à la fois intra- et extracellulaires et reflètent l'état physiologique réel de la cellule.¹⁶ C'est pour cette raison que beaucoup d'efforts sont déployés pour le développement de nouvelles méthodes de synthèse ou de biosynthèse des glycopeptides et glycolipides.¹⁷ En effet, ces glycomimétiques imitent le comportement de saccharides biologiquement actifs présents dans les cellules. Les Figures 1.2-1.5 illustrent des exemples de ces glucides d'intérêt thérapeutique présents dans la nature.

D'abord, le sulfate de chondroïtine (**1.9**) est un acide glycosylaminé présent à la surface des cellules (Figure 1.2). Il se compose de résidus *N*-acétylgalactosamine et d'acide glucuronique pouvant avoir une taille de 100 unités monosaccharidiques.¹⁸ Il est également un composant important du cartilage, ce qui explique son utilisation comme

supplément alimentaire pour le traitement de l'ostéoporose.¹⁹ Une autre glycoprotéine d'importance est la vancomycine (**1.10**) qui est synthétisée par l'*Amycolatopsis orientalis*, une bactérie de la famille des *Pseudonocardiaceae*.²⁰ Cette molécule suscite l'intérêt à la fois des biologistes moléculaires et des chimistes organiciens et sa synthèse a été pendant longtemps un défi synthétique de taille.²¹ La vancomycine est utilisée lors d'infections bactériennes Gram-positives qui ne répondent pas aux antibiotiques moins puissants.²²

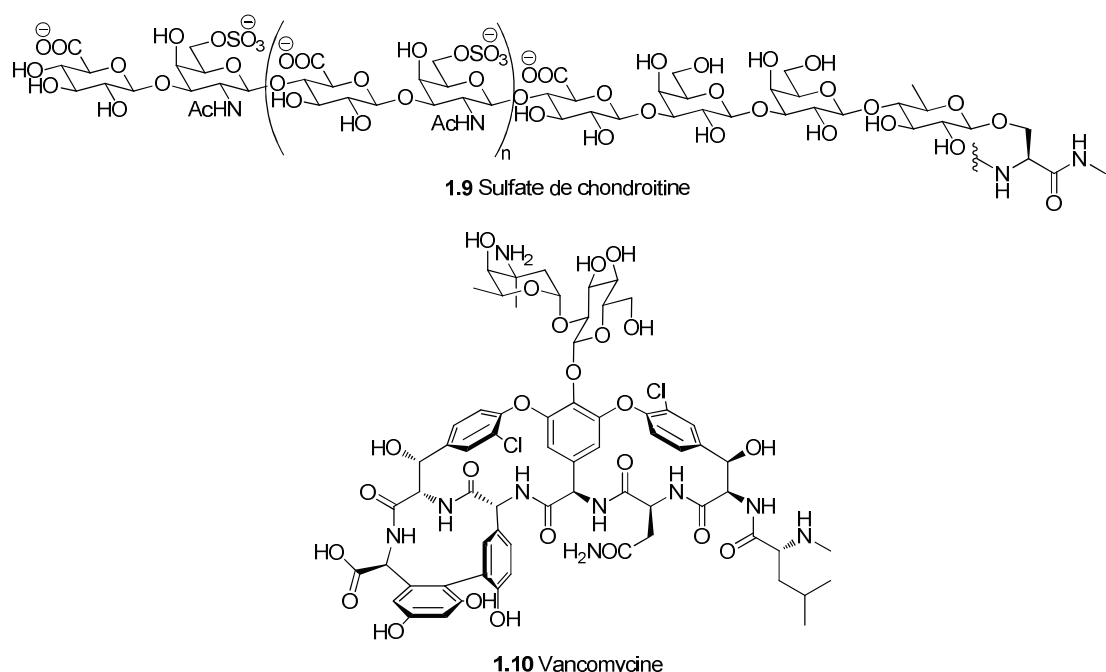


Figure 1.2. Exemples choisis de glucides d'importance significative: le sulfate de chondroïtine (**1.9**) et la vancomycine (**1.10**)

Les glycoprotéines ne se localisent pas uniquement dans la cellule; ils sont également présents à la surface des parois cellulaires sous forme de glycoprotéines ($\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2$ **1.11** et le polysaccharide **1.12**) ou de glycolipides (Globo-H **1.13**) (Figure 1.3). La protéine gp120 de l'enveloppe glycoprotéique du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est entre autres constituée du $\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2$,²³ tandis que Globo-H est présent à la surface des certaines cellules cancéreuses (incluant les cancers de la prostate et du sein).²⁴ Le composé **1.12** est l'unité répétitive du polysaccharide capsulaire

d'*Haemophilus influenzae* type B.²⁵ D'importance médicale, ces derniers glycoconjugués représentent des outils pour l'élaboration de vaccins à base de glucides.

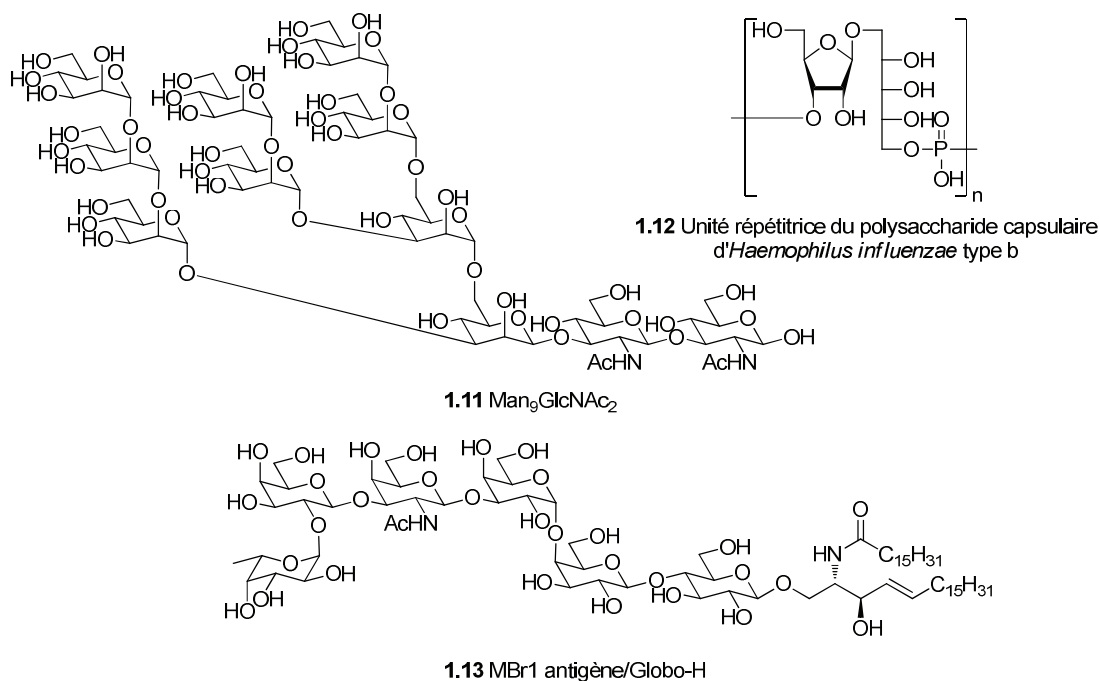


Figure 1.3. Exemples choisis de glucides d'importance significative: le Man₉GlcNAc₂ **1.11**, un polysaccharide capsulaire **1.12** et le Globo-H **1.13**

Un autre exemple d'un composé isolé d'une bactérie est la paromomycine (**1.14**) (Figure 1.4). Cet aminoglycoside a été extrait du *Streptomyces krestomuceticus* pour la première fois au milieu du 19^e siècle.²⁶ Les aminoglycosides forment une large famille possédant une grande variété de substituants de glucides.²⁷ Dans le même ordre d'idée, un autre exemple d'un glucide présent dans la nature est la ribothymidine (**1.15**). Ce ribonucléotide résulte de l'attachement de la thymine avec le ribofurannose, lequel est transcrit par l'ARN polymérase. Cette molécule, présente dans les chaînes polymériques de l'acide ribonucléique (ARN), constitue le message de la synthèse des protéines.

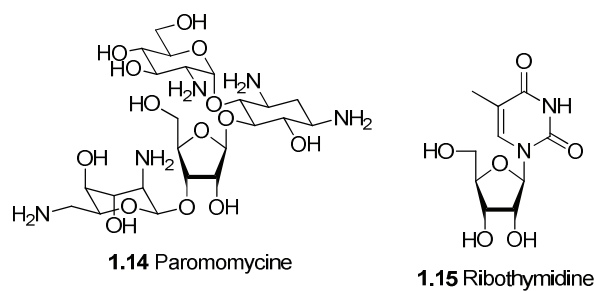


Figure 1.4. Exemples choisis de glucides d'importance significative: la paromomycine (1.14) et la ribothymidine (1.15)

Finalement, les quatre derniers exemples sont des métabolites glycosylés d'intérêt biologique et synthétique (Figure 1.5).¹⁰ L'amphotéricine B (1.16),²⁸ l'aeruginosine 205B (1.17),²⁹ la doxorubicine (1.18)³⁰ et la calicheamicine (1.19)³¹ ont été isolées respectivement des souches de *Streptomyces nodosus*,³² *Oscillatoria agardhii*,³³ *Streptomyces peucetius*,³⁴ et *Micromonospora echinospora*.³⁵ Leurs synthèses ont suscité l'attention de plusieurs groupes de recherche.²⁸⁻³¹

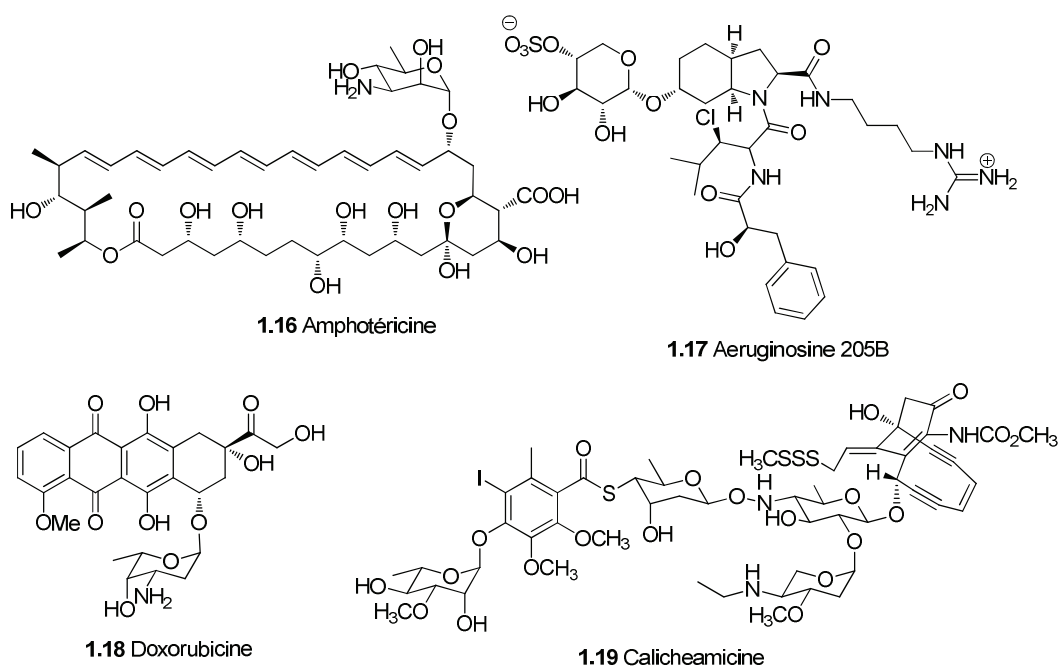


Figure 1.5. Exemples choisis de glucides d'importance significative: l'amphotéricine B (1.16), l'aeruginosine 205B (1.17), la doxorubicine (1.18), et la calicheamicine (1.19)

Puisque ce travail focalise sur la synthèse des 4-désoxy hexopyrannoses, l'abondance de ceux-ci dans la nature sera abordée. Par exemple, la vancomycine (**1.10**), la doxorubicine (**1.18**), l'aeruginosine (**1.17**) et la calicheamicine (**1.19**) sont des métabolites glycosylés avec des glucides possédant une déficience en fonctions hydroxyles (Figures 1.2 et 1.5). Par contre, les 4-désoxy hexopyrannoses sont considérés comme des glucides rares en comparaison de leurs homologues plus abondants 2-désoxy hexopyrannoses.

La Figure 1.6 illustre des exemples choisis de la littérature de 4-désoxy hexopyrannoses présents dans la nature. Premièrement, les polysaccharides **1.20** et **1.21** ont été isolés de lipopolysaccharides bactériens *Citrobacter braakii*³⁶ et *Citrobacter*,³⁷ respectivement.³⁸ Le motif 4-désoxy hexopyrannose est présenté en bleu. Ensuite, le disaccharide **1.22** est un oligosaccharide uronique insaturé produit par certaines bactéries et relâché lors de l'invasion d'une cellule hôte.³⁹ Ce type de molécule est le substrat des glucuronyles hydrolases impliquées dans la dégradation des glycosyl aminoglycanes des mammifères.⁴⁰ L'érythromycine A1 (**1.23**) et la chalcomycine (**1.24**) sont des macrolides antibiotiques, dont la famille présente plusieurs membres de structures variées.²⁷ Généralement, un ou des désoxy sucres sont attachés aux squelettes des macrolides et les unités glucides sont nécessaires à l'obtention d'une activité biologique. La désosamine présentée en bleu sur le macrolide **1.23** (un amino glycoside) et la chalcose (en bleu) sur le macrolide **1.24** sont tous deux des 4-désoxy sucres. Les unités 4-désoxy hexopyrannoses composent également des molécules ayant une propriété autre qu'antibiotique. En effet, les membres de la famille des peptidyles nucléosides sont des métabolites secondaires microbiens ayant des propriétés antifongiques.⁴¹ Trois membres de cette famille sont représentés par la nikkomycine B (**1.25**), l'ézomycine A₂ (**1.26**) et l'ézomycine B₂ (**1.27**). Ces trois produits naturels uniques se composent d'une nucléobase et d'un glucide 4-désoxy hexopyrannose central. Notons que l'unité désoxy glycosidique sur les ézomycines se nomme acide ézoaminuroïque (en bleu). La dernière famille de glycosides à être présentée dans cette section se compose d'indole-*N*-glycosyle (**1.28-1.31**). Cette famille de molécules a été isolée de souches bactériennes⁴² et

représente l'un des rares exemples de composés faisant appel à un atome d'azote pour lier la position anomérique avec une unité indole.

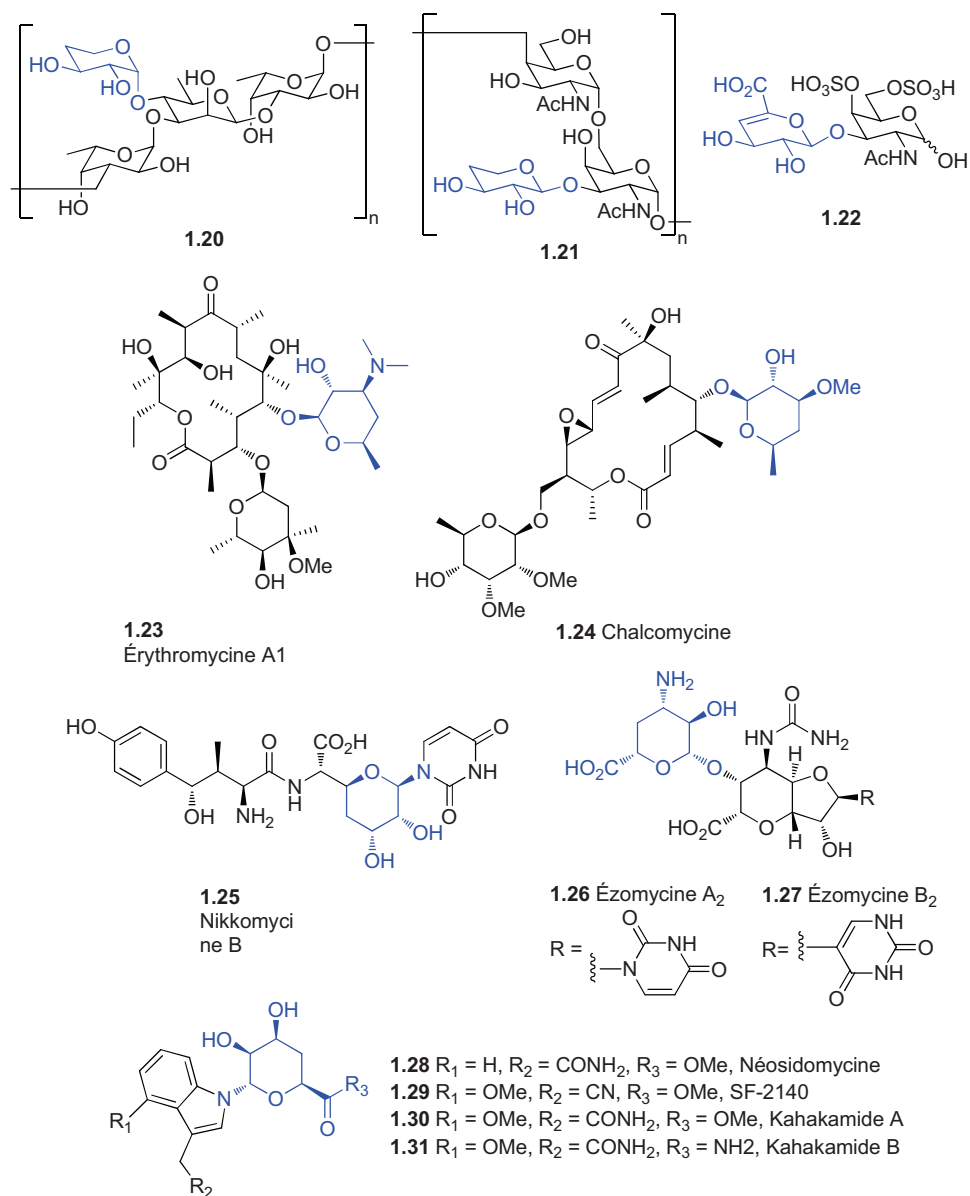


Figure 1.6. Exemples choisis de la littérature de 4-désoxy hexopyranoses présents dans la nature; les motifs 4-désoxy hexopyranoses sont présentés en bleu

1.2.2. Médicaments à base de glucides

Depuis les trois dernières décennies, une expansion de la recherche en glycobiologie a permis de découvrir que les glucides jouent des rôles très importants au point de vue de la signalisation cellulaire⁴³ et de l'immunologie.⁴⁴ Effectivement, les glucides à la surface des cellules permettent la communication entre ces dernières,⁴⁵ en plus d'être les premiers contacts lors de la reconnaissance d'un pathogène.^{46, 47}

L'une des raisons majeures du manque d'intérêt porté à la famille des glucides, du point de vue pharmaceutique, est la pharmacocinétique et la pharmacodynamique reliées à la structure polyhydroxylée de celle-ci. En raison de leur grande polarité, ils ne peuvent pas passer la barrière entérocyte du petit intestin, prérequis pour la prise orale d'un médicament.⁴⁸ Parallèlement, lorsque les glucides sont injectés de façon parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), ceux-ci se font excréter rapidement par les reins *via* des processus d'ultrafiltration.⁴⁹ Le faible temps de demi-vie dans le sérum humain en plus de la faible stabilité de la fonction acétale à pH physiologique sont d'autres arguments qui défavorisent leur utilisation en chimie médicinale. C'est pourquoi la synthèse de glycomimétiques est nécessaire afin de contourner ces problèmes.

Les Figures 1.7-1.10 présentent des exemples de médicaments à base de glucides (**1.32-1.44**) disponibles commercialement (les noms commerciaux sont entre parenthèses) utilisés pour le traitement d'une grande variété de maladies. Premièrement, le zanamivir (**1.32**)⁵⁰ et l'oseltamivir (**1.33**)⁵¹ sont utilisés pour la prévention d'une infection par le virus de l'influenza (Figure 1.7). L'oseltamivir (communément appelé Tamiflu®, commercialisé par Roche et Gilead) est un excellent exemple de travaux réalisés en chimie médicinale ayant comme point de départ un glucide: les groupements polaires non nécessaires à l'affinité ont été éliminés, permettant d'obtenir une prodrogue administrable oralement.^{51, 52}

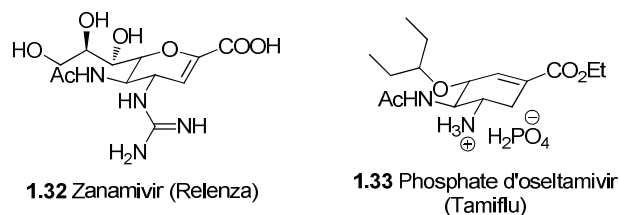


Figure 1.7. Médicaments à base de glucides ou dérivés de glucides disponibles commercialement: zanamivir (**1.32**) et le phosphate d'oseltamivir (**1.33**)

En outre, le miglustat (**1.34**)⁵³ est utilisé pour traiter les gens atteints de la maladie de Gaucher. Cet aza sucre *N*-alkylé inhibe la glucosylcéramide synthétase, une enzyme essentielle pour la synthèse des glycosphingolipides. Le voglibose (**1.35**)⁵⁴, le miglitol (**1.36**)⁵⁵ et l'acarbose (**1.37**)⁵⁶ sont, quant à eux, des inhibiteurs de glycosidases empêchant la digestion de certains glucides utilisés lors du traitement du diabète (Figure 1.8).

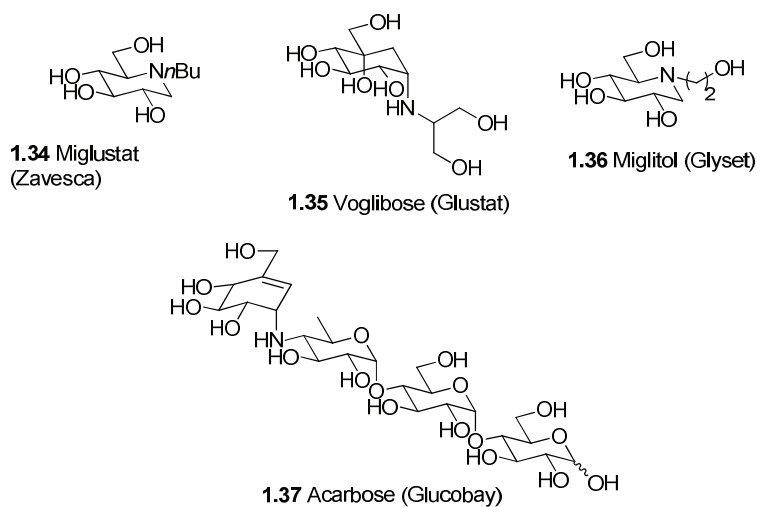


Figure 1.8. Médicaments à base de glucides ou dérivés de glucides disponibles commercialement: miglustat (**1.34**), voglibose (**1.35**), miglitol (**1.36**) et acarbose (**1.37**)

De plus, l'ardeparine (**1.38**), la dalteparine (**1.39**) et l'énoxaparine (**1.40**) sont tous des aminoglycosyl sulfatés qui agissent en tant qu'anticoagulants en se liant à l'antithrombine III lors du traitement des thromboses ou des phlébites (Figure 1.9).⁵⁷ Il

est important de noter que l'énoxaparine (**1.40**) possède un groupement 4-désoxy hexopyrannose montré en bleu.

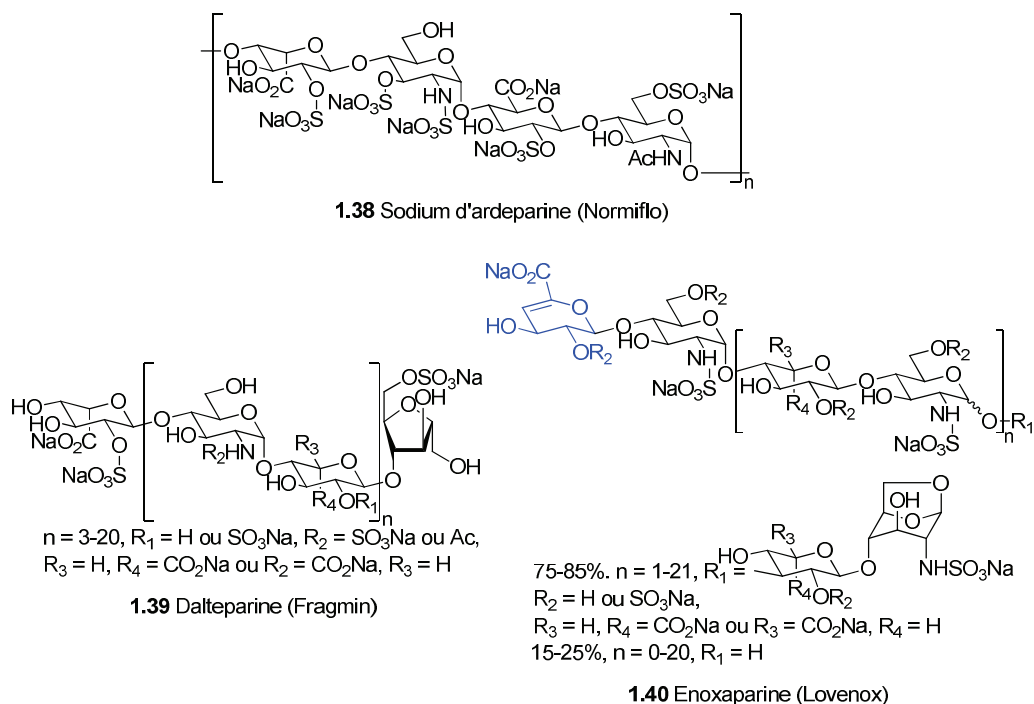


Figure 1.9. Médicaments à base de glucides ou dérivés de glucides disponibles commercialement: sodium d'ardeparine (**1.38**), dalteparine (**1.39**) et enoxaparine (**1.40**)

Finalement, l'AZT (**1.41**)⁵⁸ et le 3TC (**1.42**)⁵⁹ sont des molécules efficaces pour le traitement du VIH (Figure 1.10). Elles représentent des analogues des ribonucléosides similaires à la ribothymidine (**1.15**) (Figure 1.4). Ces composés antiviraux sont des inhibiteurs de la transcriptase inverse et lorsqu'utilisé à plus faible dose, le 3TC est utilisé pour traiter les patients atteints d'hépatite B.

Cette section a discuté de l'importance des glucides en chimie médicinale *via* des exemples de médicaments à base de glucides disponibles commercialement. Ces composés montrent l'importance d'étudier les glucides du point de vue de la synthèse organique. Ainsi la section suivante traitera de la synthèse *de novo* des glucides.

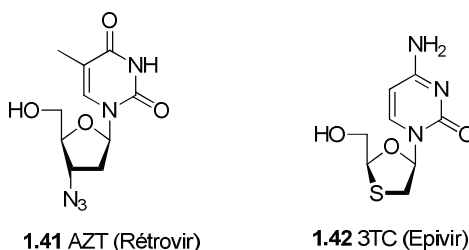


Figure 1.10. Médicaments à base de glucides ou dérivés de glucides disponibles commercialement: AZT (**1.41**) et 3TC (**1.42**)

1.3. Historique et importance de la synthèse *de novo* des glucides

En raison de leur importance biologique, la préparation des désoxy sucres est devenue un sujet important en synthèse organique. La plupart de ces composés ne sont pas abondants dans la nature et/ou ne sont pas accessibles rapidement à partir de molécules qui sont, elles, abondantes. Généralement, ces composés sont préparés *via* des séquences synthétiques multi-étapes à partir de glucides communs (D-galactose, D-mannose, D-lactose, L-fucose, etc.). Bien que cette approche soit toujours la plus utilisée par les chimistes pour la synthèse de désoxy sucres, le concept préconisant la synthèse totale de sucre est de plus en plus populaire. Le nombre de glucides disponibles comme substrats de départ pour la synthèse des désoxy sucres est relativement limité. Ainsi, plusieurs étapes sont nécessaires pour enlever des groupements hydroxyles, incorporer de nouveaux groupements fonctionnels ou encore transformer un glucide de configuration-D à -L et *vice-versa*. De plus, les étapes nécessaires à l'obtention d'un sucre aminé et/ou uronique et/ou branché (et/ou toute autre combinaison avec un désoxy sucre) peuvent être longues et peu efficaces, même si le produit de départ est abondant et peu coûteux. En outre, les nombreuses étapes de protection/déprotection des groupements hydroxyles présents sur les substrats de départ constituent un important inconvénient à l'utilisation des glucides pour la synthèse des saccharides plus « rares ». Tous ces problèmes peuvent être surmontés par la synthèse totale asymétrique utilisant des méthodologies qui permettent un haut degré de stéréosélectivité. Au fil des années, de nouvelles technologies et des méthodes innovatrices ont émergé pour la synthèse des glucides à partir de précurseurs non-chiraux.

La première synthèse d'un dérivé glucide a été la préparation du formose à partir du formaldéhyde **1.43** par le groupe de Butlerow en 1861 (Schéma 1.1).⁶⁰ Par la suite, le groupe de Fischer a transformé le formose en D- et L-glucose, -mannose et -fructose *via* la (\pm)-phénylosazone **1.44**.⁶¹ Avec le temps, le contrôle de la formation des centres stéréogéniques en synthèse asymétrique a aidé les chimistes organiciens à trouver de nouvelles façons de construire les glucides. Ainsi, la synthèse de cycles pyranes selon une approche Diels-Alder a été décrite par le groupe de Zamojski dans les années 60, puis par le groupe de Danishefsky quelques années plus tard. Dans les années 80, Vogel adapta cette approche impliquant des auxiliaires chiraux comme voie de synthèse asymétrique. Parallèlement, les groupes de Wong et de Hudlicky ont exploité des approches enzymatiques pour obtenir certains glucides. Finalement et plus récemment, les groupes de MacMillan et de O'Doherty ont employé des méthodes respectivement organocatalytiques et oxydatives pour bâtir rapidement et efficacement le corps des glucides. Toutes ces méthodes sont largement documentées et résumées dans plusieurs revues scientifiques.⁶² L'intention de la section suivante est de présenter certaines méthodes employées pour la synthèse asymétrique des 4-désoxy hexopyranoses. Quatre approches seront décrites: chiron, enzymatique, Diels-Alder et finalement, diverses approches ne faisant pas partie de celles mentionnées ci-haut, mais permettant également la synthèse des 4-désoxy hexopyranoses.

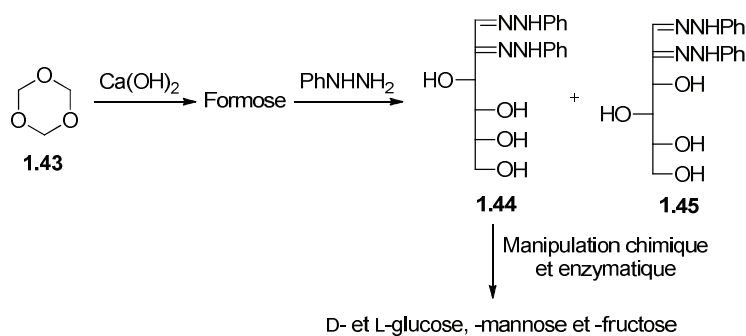


Schéma 1.1. Préparation du formose par Butlerow⁶⁰ et synthèse de trois hexopyranoses par Fischer⁶¹

1.4. Exemples choisis de la littérature pour la synthèse des 4-désoxy hexopyrannoses

Plusieurs revues de la littérature présentent la synthèse totale des glucides⁶² en plus de la synthèse des désoxysucres.^{63, 64} En raison du grand nombre d'exemples répertoriés, cette section focalisera sur la synthèse des 4-désoxy hexopyrannoses. Seront également inclus les aminohexoses, les acides uroniques et les ulosides. Par conséquent seront exclus les composés di-désoxy, ainsi que les 4-désoxy pentoses, -heptoses et -octoses.

1.4.1. Approche chiron

L'approche chiron pour l'obtention des 4-désoxy hexopyrannoses consiste en des modifications chimiques de glucides présents dans la nature comme point de départ de synthèse.⁶⁵ La stratégie générale pour l'obtention des 4-désoxy hexopyrannoses consiste en une protection sélective de tous les hydroxyles présents sur la molécule à l'exception de l'alcool en position 4. Par la suite, lorsque cet hydroxyle est correctement fonctionnalisé, une désoxygénation peut être faite *via* un déplacement de type S_N2 ou de façon radicalaire. Des glucides partiellement protégés peuvent être obtenus, par exemple, suivant la réduction du 4,6-*O*-benzylidène hexopyrannoside avec le cyanoborohydrure de sodium en milieu acide.⁶⁶ La tris-benzoylation du méthyl α -D-galactoside avec 3 équivalents de chlorure de benzoyle est aussi une méthode efficace pour obtenir rapidement un glucide avec l'hydroxyle *O*-4 libre.⁶⁷ À partir du monohydroxyle libre, quatre différentes méthodes peuvent être utilisées pour la désoxygénation: *i*) la préparation de l'halogéno-sucres suivant différentes méthodes et réduction avec le nickel de Raney ou de façon radicalaire;^{67, 68, 69, 70} *ii*) la préparation de sulfonates (mésylates, tosylates ou triflates) et réduction avec une source d'hydrure telle que le LiAlH₄, le LiEt₃BH, le NaBH₄ ou même le NaBD₄⁷¹ (pour une synthèse du 4'-désoxy- α -D-(4-²H)-galactopyrannoside);^{71, 72, 73} *iii*) la préparation de thiocyanates suivie d'une désulfuration avec le nickel de Raney⁷⁴ et *iv*) la préparation de thiocarbonates pour une réduction radicalaire, généralement avec l'hydrure de tributylétain ou de

triphénylétain.^{72, 73, 75, 76, 77, 78, 79} L'une de ces méthodes sera décrite lors de la synthèse de la néosidomycine **1.28** (Chapitre 2, section 2.3.5.1).⁸⁰ D'autres stratégies menant aux 4-désoxy hexopyrannoses, mais n'impliquant pas l'une des quatre méthodes mentionnées ci-dessus, seront abordées.

Le premier exemple débute avec le 1,6-anhydro- β -D-glucopyrannose (**1.46**) qui a été transformé en époxyde **1.48** *via* le bis-tosylate **1.47** (Schéma 1.2).⁸¹ L'ouverture de l'époxyde avec une source d'hydrure (NaBH_4) a généré le dérivé alcool **1.49** dans un rendement de 80%. Le dérivé 4-désoxy-D-*xylo*-hexopyrannose **1.52** a été obtenu *via* une ouverture de cycle catalysée par un acide de Lewis sur le 1,6-anhydro-4-désoxy- β -D-*xylo*-hexopyrannose **1.51**, lequel a été directement obtenu à partir de l'époxyde **1.50**. Le composé **1.52** est de type 4-désoxy-D-*xylo*-hexopyrannose (4-désoxy glucopyrannose) et les mêmes auteurs ont réalisé la synthèse d'un dérivé 4-désoxy-D-*lyxo*-hexopyrannose (4-désoxy mannopyrannose) suivant une approche similaire.⁸² L'utilisation du 1,6-anhydro- β -D-glucopyrannose **1.46** comme point départ pour la synthèse des désoxy hexopyrannoses est bien documentée⁸³ et plusieurs exemples ont été rapportés dans la littérature.⁸⁴

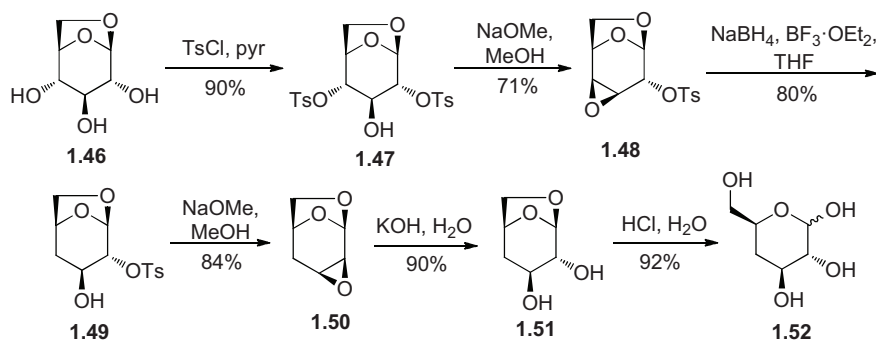


Schéma 1.2. Préparation du 4-désoxy-D-*xylo*-hexopyrannose **1.52** par le groupe de Cerny⁸¹

Le deuxième exemple choisi de la littérature a été réalisé par le groupe de Rauter dans le cadre de la construction du squelette de l'amipurimycine **1.53** (Schéma 1.3).⁸⁵ L'amipurimycine est un nucléoside antibiotique naturel et les configurations absolues de

trois de ces centres stéréogéniques ne sont toujours pas connues. Le groupe de Rauter a utilisé trois différentes méthodes pour la désoxygénation en position C-4 à partir du méthyle 2,6-di-*O*-pivaloyl- α -D-ribo-hexopyrannosid-3-ulose **1.55**. (Ce dernier a été synthétisé *via* une oxydation sélective du diol **1.54** avec le PCC.) Le traitement de l' α -hydroxycétone en présence du chlorure de phénoxythiocarbonyle dans la pyridine et d'une quantité catalytique de DMAP a donné le dérivé *O*-phénoxythiocarbonyle **1.56**. La désoxygénation réductrice en présence de tributylétain et d'une quantité catalytique d'AIBN a permis d'obtenir le sucre désoxygéné **1.57** dans un rendement de 65%. Aussi, l'utilisation de la triphénylphosphine et du brome à partir du dérivé **1.55**, comme méthode de désoxygénation, a mené à l'intermédiaire **1.58** qui provient de l'élimination d'une molécule de méthanol. Le composé désiré a été isolé après addition de méthanol en présence d'hydrobromure de triphénylphosphine. De plus, lorsque l'iode est utilisé en remplacement du brome, le composé **1.57** est directement isolé dans un rendement de 61%. Ces deux derniers processus enlèvent l'hydroxyle d'une α -hydroxycétone *via* un intermédiaire halogénure et dans ce cas particulier, le groupement carbonyle permet une activation de la position C-4 en plus d'être approprié pour l'installation de la chaîne en position C-3 du dérivé amipurimycine.

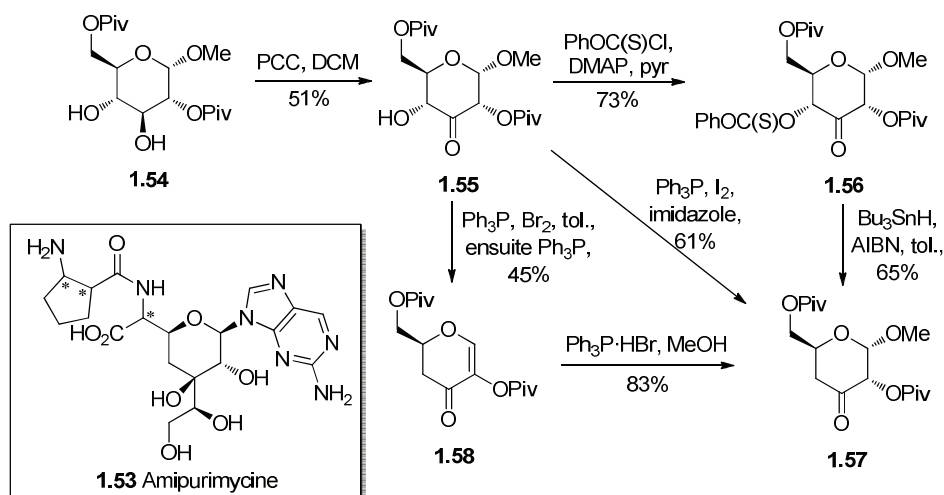


Schéma 1.3. Différentes désoxygénations en position C-4 réalisées par le groupe de Rauter et structure de l'amipurimycine **1.53**⁸⁵

Le troisième exemple choisi de la littérature a été accompli par le groupe de Guo. Cette méthode a permis de faire directement une désoxygénation en position C-4, en plus de l'installation d'un groupement cétone en position C-3 d'une unité pyranne (Schéma 1.4).⁸⁶ Le dérivé azoture **1.61**, rapidement obtenu *via* le groupement hydroxyle **1.59**, a été transformé en méthyl 4-désoxy-D-érythro-hexopyrannosid-3-ulose **1.62** en présence de P(OMe)₃ et de tétrazole dans un rendement de 70%. La présence du tétrazole est cruciale pour le déroulement de la réaction et les auteurs proposent un réarrangement de type pinacol.

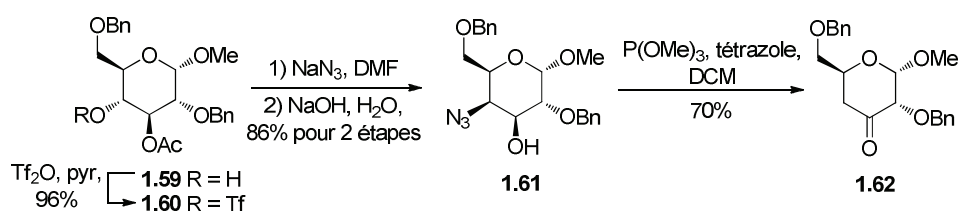


Schéma 1.4. Conversion du 4-azido-4-désoxy-D-galactoside **1.61** en 4-désoxy-D-érythro-hexopyrannosid-3-ulose **1.62** réalisée par le groupe de Guo⁸⁶

Le dernier exemple a été achevé par le groupe de Stachulski et débute avec le glucuronolactone **1.63** (Schéma 1.5).⁸⁷ Ce dernier a été converti en dérivé tétraisobutyrate **1.64** lorsque mis en présence d'une base dans le méthanol, suivi d'un traitement avec un excès de chlorure de pivaloyle dans la pyridine. L'élimination du pivaloate en position 4 a eu lieu avec le DBU dans le THF dans un rendement de 96%. Finalement, l'hydrogénation de la double liaison trisubstituée en conditions classiques a donné un mélange de produits: les dérivés 4-désoxy-D **1.66** et 4-désoxy-L **1.67** hexopyrannosyluronates dans un rendement de 73% et un rapport respectivement de 4:1. Cette étude récente démontre que la synthèse des 4-désoxy hexopyrannoses est toujours d'actualité et que de nouvelles méthodes de synthèse sont continuellement développées.

En somme, l'approche chiron s'avère versatile, efficace et peu coûteuse. La majorité des exemples décrits dans la littérature consistent en une protection sélective des alcools, hormis l'hydroxyle en O-4, suivie d'une activation ou d'une transformation pour une éventuelle désoxygénation radicalaire ou en présence d'une source d'hydrure. Les

exemples montrés dans cette section sont récents et exposent la nécessité de poursuivre la recherche afin de trouver des méthodes efficaces pour la synthèse des 4-désoxy-hexopyrannoses.

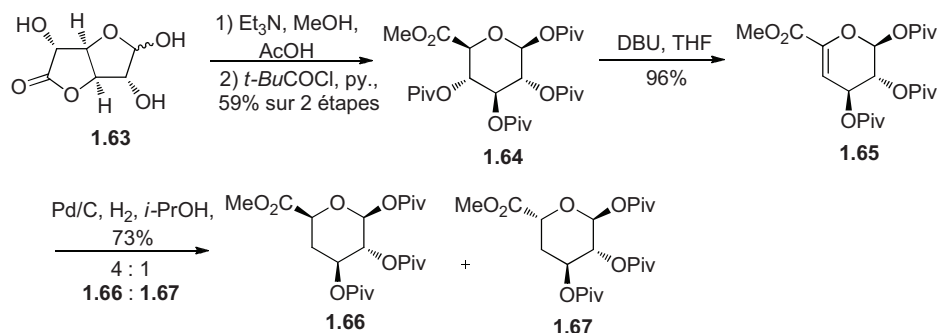


Schéma 1.5. Préparation des dérivés 4-désoxy-D **1.66** et 4-désoxy-L **1.67** hexopyrannosyluronates par le groupe de Stachulski⁸⁷

1.4.2. Approche enzymatique

L'utilisation des enzymes en synthèse organique est un sujet bien documenté⁸⁸ et cette approche a aussi été utilisée pour la préparation des glucides.⁸⁹ Cette section mettra en valeur un exemple où une enzyme est utilisée pour la synthèse d'un 4-désoxy hexose. Au point de vue biosynthétique, le mécanisme enzymatique pour le clivage d'un lien C-O d'un hexopyrannose est relativement complexe et est décrit dans plusieurs articles scientifiques.⁹⁰ L'étude de ces mécanismes permettrait une meilleure compréhension de la biosynthèse des métabolites secondaires de composés ayant des activités antitumorales et antibiotiques.⁹¹

La synthèse enzymatique des 4-désoxy glycosides a reçu peu d'attention de la part des scientifiques. Certains analogues ont été obtenus *via* oxydation microbienne,⁹² transcétolase⁹³ ou aldolase.⁹⁴ Le groupe de Fuganti (Schéma 1.6)⁹⁵ a utilisé la levure de boulanger (*Saccharomyces cerevisiae*) pour réaliser une réduction asymétrique. Cette enzyme a réduit la cétone racémique **1.68** pour donner le produit **1.69**, qui a été isolé dans une pureté optique de 80% *ee* et dans un rendement de 20%. Après hydrolyse de l'acétal et ozonolyse, le dérivé 4-désoxy-D-*lyxo*-hexopyrannose **1.70** a été isolé dans un

rendement de 47% pour les 2 dernières étapes. Au cours de cette étude et suivant une approche similaire, les mêmes auteurs ont aussi obtenu un dérivé didésoxy-D-heptose.

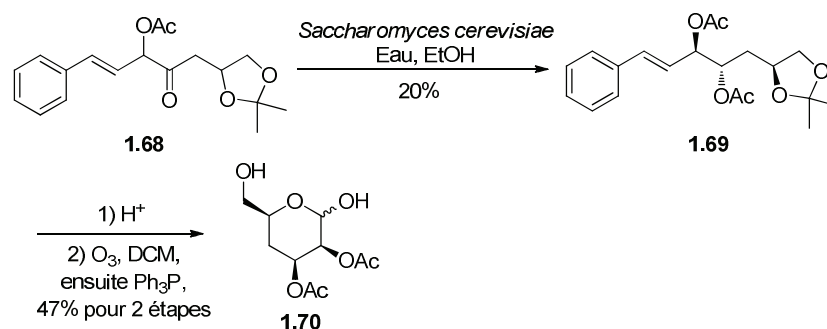


Schéma 1.6. Préparation du dérivé 4-désoxy-D-lyxo-hexopyrannose **1.70** par le groupe de Fuganti⁹⁵

L'exemple présenté ci-haut est intéressant en raison du petit nombre d'étapes pour obtenir la cible désirée en plus de l'énantiosélectivité obtenue lors de la réduction. Cependant, les contraintes principales des systèmes enzymatiques sont l'incapacité de l'enzyme à réagir avec tous les substrats en plus de l'impossibilité de prédire sa stéréospécificité pour un substrat donné.⁹⁶

1.4.3. Approche Diels-Alder

Une des réactions les plus utilisées pour la synthèse *de novo* des monosaccharides est la réaction de Diels-Alder. De plus, la réaction d'hétéro-Diels-Alder (HDA) est très intéressante parce qu'elle permet directement la création d'un cycle pyranne.⁹⁷ Deux approches sont généralement utilisées: une cycloaddition entre un diène riche en électrons et un composé carbonylé (habituellement un aldéhyde) (équation 1) ou entre un oxa-diène (aldéhyde α,β -insaturé) et un diénophile riche en électrons (équation 2, Figure 1.11). Ces dihydropyranes peuvent ensuite être fonctionnalisés en monosaccharides. Ces deux types d'HDA seront illustrés avec des exemples choisis de la littérature. Dans un premier temps, l'utilisation de 1-alkoxy-1,3-butadiène et du diène de Danishefsky (ou du 1-méthoxy-1,3-butadiène) pour la synthèse de 4-désoxy hexopyrannoses sera abordée, suivie par les cycloadditions de Diels-Alder à demande électronique inverse.

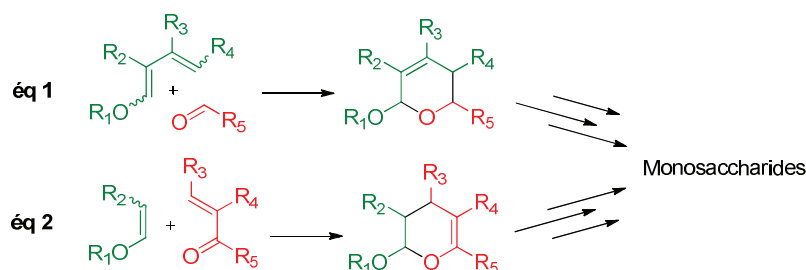


Figure 1.11. Approche générale utilisant la réaction d'HDA pour la synthèse de monosaccharides

Tout d'abord, la synthèse de monosaccharides faisant appel à des dérivés simples du 1-alkoxy-1,3-butadiène et d'un carbonyle activé comme précurseur de la réaction d'HDA a généré des pseudoglycals racémiques (discutés dans les prochaines pages). Par la suite, les voies de synthèse ont utilisé des diènes plus riches en électrons, comme les diènes de Danishefsky: 1-méthoxy-3-triméthylsilyloxy-1,3-butadiène, 4-benzoyloxy-1-méthoxy-3-triméthylsilyloxy-1,3-butadiène et 2-acétoxy-1-alkoxy-3-triméthylsilyloxy-1,3-butadiène.⁹⁸ Le groupe de Danishefsky a utilisé ces diènes pour la synthèse de plusieurs glucides racémiques complexes: l'arabinose,⁹⁹ la daunosamine,¹⁰⁰ l'acide neuraminique,¹⁰¹ la lincosamine¹⁰² et le KDO.¹⁰³ Le Schéma 1.7 montre deux voies synthétiques qui mènent à des 4-désoxy hexopyranoses racémiques réalisées entre autres par le groupe de Danishefsky.¹⁰⁴ Premièrement, une cycloaddition catalysée par un acide de Lewis (ZnCl_2) a eu lieu entre le diène silylé **1.72** et un aldéhyde **1.71** pour donner le cycle **1.73** dans un rendement de 87% (Schéma 1.7.a). Le traitement subséquent de la dihydropyranone avec du DIBAL-H a mené au glycal **1.74**. Ensuite, l'oxydation de la double liaison avec l'oxyde de molybdène et le peroxyde d'hydrogène a conduit au 4-désoxy-D,L-*lyxo*-hexopyranose **1.75**. Enfin, la dihydroxylation de la double liaison après l'acétylation de l'alcool libre a formé le dérivé 4-désoxy-D,L-*xyl*o-hexopyranose **1.76**. La deuxième voie synthétique (Schéma 1.7.b) a largement été étudiée au cours des années et consiste en la condensation d'un 1-alkoxy-1,3-butadiène avec différents aldéhydes.¹⁰⁵ La cycloaddition est régiosélective et engendre des mélanges de produits *cis* et *trans* (chacun étant racémique). Généralement, le produit *cis* prédomine, mais l'équilibration des produits peut avoir lieu en présence d'acide (ZnCl_2 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TsOH).¹⁰⁶ Ensuite, la *cis*-dihydroxylation avec le tétraoxyde d'osmium a permis l'introduction de deux

groupements hydroxyyles (sur le pyranne *trans*) pour générer le composé **1.77**. Les deux hydroxyyles s'installent de manière *trans* par rapport au groupement anomérique, donnant accès au dérivé 4-désoxy-D,L-*lyxo*-hexopyrannose.¹⁰⁷ Vers la fin des années 70, plusieurs tentatives pour l'obtention de pyranne *cis* ou *trans* de façon énantiométrique faisant appel aux 1-alkoxy-1,3-butadiènes optiquement actifs ont été effectuées sans jamais mener à des produits ayant des puretés énantiométriques satisfaisantes.^{108, 109} De plus, le groupe de Jurczak a utilisé un glyoxylate chiral dans le but de faire la synthèse stéréosélective des 4-désoxy hexopyrannoses.¹¹⁰ En utilisant le (2*R*)-*N*-glyoxyloylbornane-10,2-sultame, développé par le groupe d'Oppolzer,¹¹¹ la réaction d'HDA a donné un pyranne avec un rapport diastéréoisomérique de 96:4. Le mélange brut de la réaction a été traité en milieu acide pour favoriser la formation du diastéréoisomère *trans*.

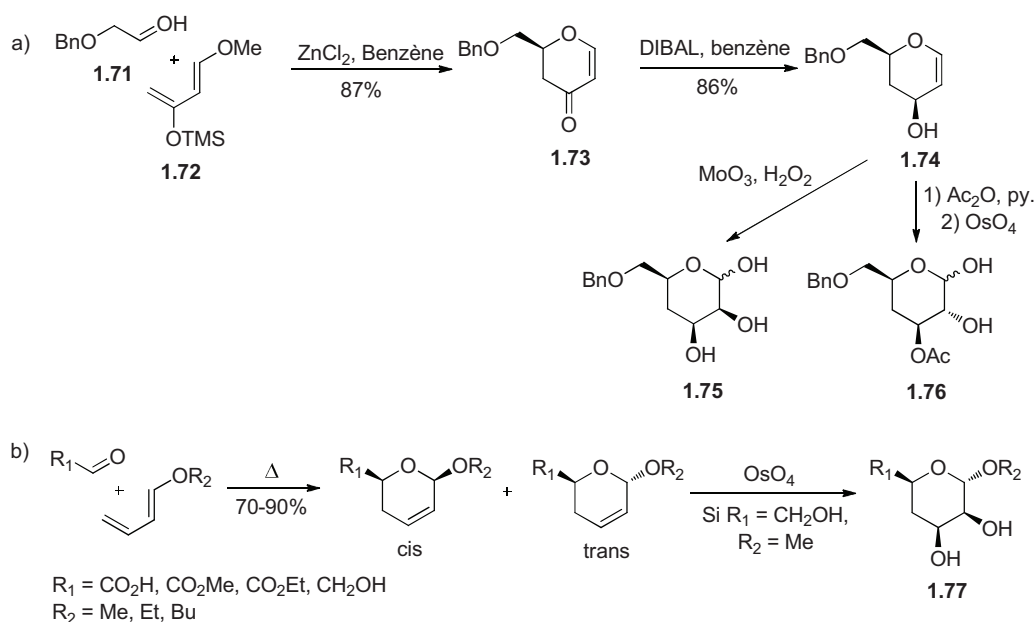


Schéma 1.7. Synthèse des 4-désoxy hexopyrannoses racémiques **1.75-1.77** par le groupe de (a) Danishefsky¹⁰⁴ et (b) par différents groupes¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

Aucune synthèse énantiométrique des 4-désoxy hexopyrannoses n'a été réalisée en faisant appel aux réactions d'hétéro-Diels-Alder décrites dans le Schéma 1.7. Cependant, au cours des années, bon nombre de méthodes ont été développées pour effectuer des réactions d'HDA énantiométriques pour conduire à des pyranne

optiquement actifs.^{97, 112} La Figure 1.12 indique les différents catalyseurs chiraux utilisés pour la réaction d'HDA entre le diène de Danishefsky et un diénophile pouvant donner accès rapidement à un corps glycosidique (aldéhyde possédant un groupement méthylène alcool protégé, ester ou furyle). Il est important de noter que tous ces catalyseurs et même plusieurs autres peuvent être utilisés pour des réactions d'HDA énantiosélectives, mais ne donnent pas accès aux squelettes des glucides.

Premièrement, le complexe chiral salen-chrome(III) **1.78** a catalysé la réaction d'HDA entre le diène de Danishefsky et différents aldéhydes, dont un dérivé furyle, dans un rendement de 89% et un excès énantiomérique (*ee*) de 76%.¹¹³ Le groupe de Jacobsen a aussi étudié la réaction d'HDA avec des aldéhydes chiraux catalysés par la base de Schiff tridentate Cr(III) **1.79**.¹¹⁴ D'excellents degrés de diastéréo- et d'énantiosélectivité ont été obtenus combinés à de très hauts rendements. L'exemple présenté ici permet de former le pyranne désiré dans un rendement de 84%, un *ee* de 99% et un *de* de 94%.

D'autre part, le groupe de Berkessel a développé deux catalyseurs à base de chrome: la porphyrine chirale de chrome(III) **1.80**¹¹⁵ et le complexe de salen-chrome possédant un corps chiral DIANANE (endo,endo-2,5-diaminobornane) **1.81**.¹¹⁶ Dans les deux cas, lorsque le furyle aldéhydique est le diénophile, le rendement est supérieur à 70% et le *ee* est supérieur à 90%. Notons que le catalyseur **1.81** est structurellement similaire au catalyseur **1.78**. Les auteurs de cette étude suggèrent que la différence de réactivité entre ces deux catalyseurs provient de la distance entre les deux atomes d'azote, qui est plus grande dans le cas du catalyseur **1.81** (3.9 Å comparé à 2.91 Å).

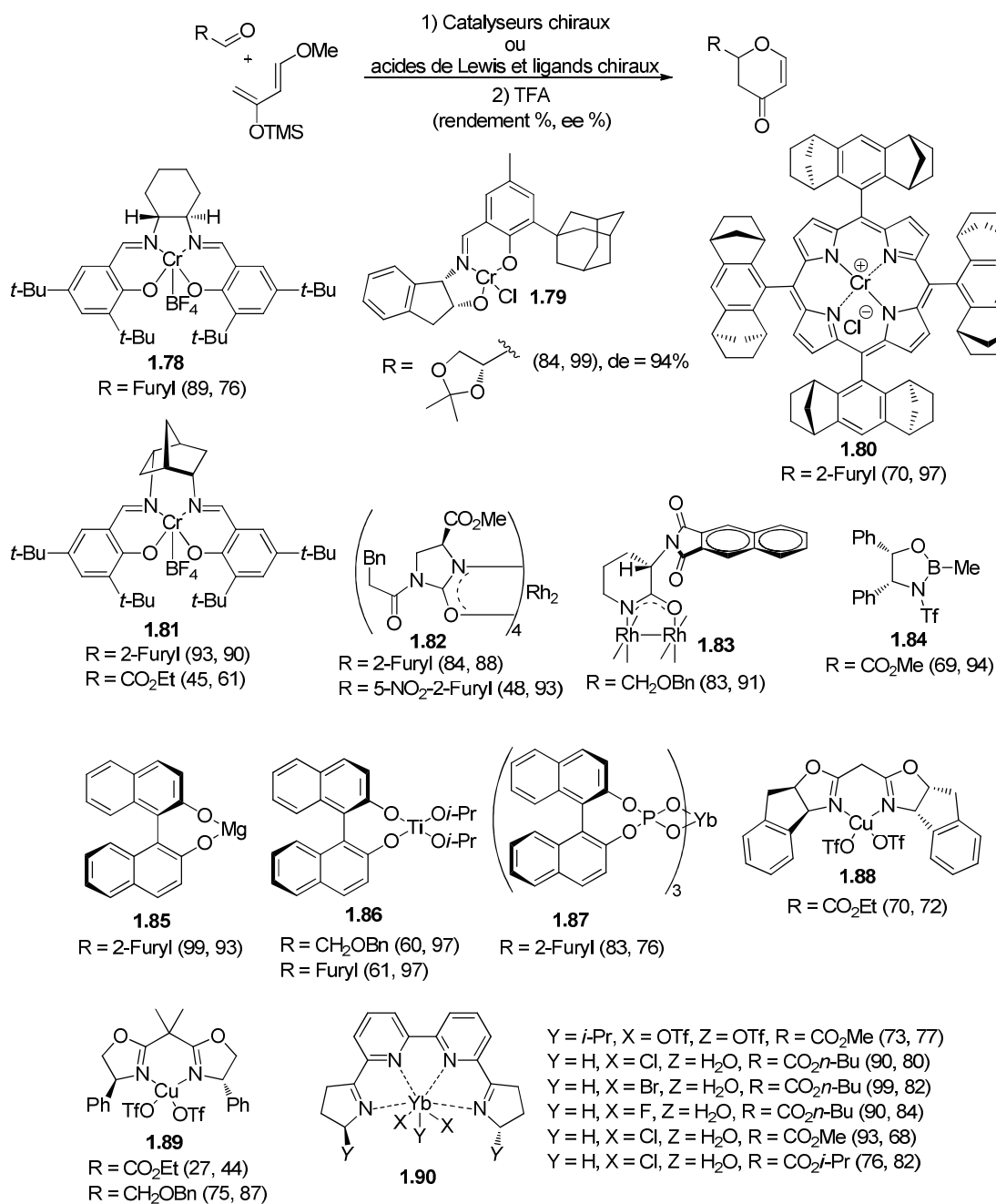


Figure 1.12. Catalyseurs chiraux ou complexes chiraux **1.78-1.90** utilisés pour la réaction d'HDA entre le diène de Danishefsky et différents aldéhydes¹¹³⁻¹²⁸

Par la suite, des catalyseurs chiraux à base de rhodium ont été développés pour les réactions d'HDA énantiosélectives. Le groupe de Doyle a fait appel à un carboxamide chiral à base de dirhodium(II) **1.82**, permettant des énantiosélectivités allant jusqu'à 99%

ee lorsqu'employé avec des dérivés furyles.¹¹⁷ Ce même groupe a développé d'autres catalyseurs qui possèdent des *turnover numbers* très élevés, permettant un usage de 0.01 mol % de catalyseur par réaction.¹¹⁸ Le groupe de Hashimoto a, quant à lui, utilisé un complexe carboxamidate de dirhodium(II) **1.83**, incorporant le (*S*)-3-benzo-[b]-phthalimido-2-pipéridinonate comme ligand chiral.¹¹⁹ Ce nouveau catalyseur est très efficace pour les cycloadditions de type HDA énantiosélectives et génère des sélectivités *endo* très élevées. Dans ce cas, le pyranne a été isolé dans un rendement de 83% et 91% de *ee*. De son côté, le groupe de Mikami a obtenu des *ee* comparables en utilisant le complexe chiral de bore(II) **1.84** pour la catalyse de la réaction d'HDA entre le glyoxylate d'éthyle et le diène de Danishefsky.¹²⁰ Ce groupe a postulé que le catalyseur chiral se complexe de façon monodentate au diénophile. Le produit pyranne a été isolé dans un rendement de 69% et avec un *ee* de 94%.

Différents complexes métalliques peuvent catalyser la réaction d'HDA possédant comme ligand chiral le (*R*)- ou (*S*)-1,1'-bi-2-naphtol (BINOL). Trois exemples seront présentés. Le premier (**1.85**) utilise le magnésium et a été rapporté par le groupe de Ding.¹²¹ Le BINOL s'est avéré supérieur au TADDOL (*trans*- α,α' -(diméthyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl)-bis(diphénylméthanol)) afin d'obtenir des rendements et des énantiosélectivités élevés (tous deux supérieurs à 90%). Le BINOL chiral a aussi été utilisé en concomitance avec le titane pour former le complexe BINOL-titane(IV) **1.86**. Cet exemple a été rapporté par le groupe de Keck et consiste en un catalyseur formé de (*S*)- ou (*R*)-BINOL et de Ti(*Oi*-Pr)₄ dans un rapport molaire de 2:1, lequel s'avère plus sélectif (lors de la réaction d'HDA) qu'un catalyseur formé d'un mélange équimolaire.¹²² Bien que les rendements des réactions soient passables, les *ee* demeurent excellents (supérieurs à 90%).

Le dernier exemple de l'utilisation du BINOL comme ligand chiral dans la réaction d'HDA utilisant le diène de Danishefsky a été réalisé par le groupe d'Inanaga.¹²³ Ce dernier a effectué la synthèse d'un métal complexé à un ligand phosphate chiral isolable et stable. Ainsi, le complexe d'ytterbium **1.87** a participé à la réaction d'HDA dans un rendement de 83% (*ee* = 76%). Cette méthodologie a aussi été appliquée à

l'usage d'un complexe de cérium chiral, un autre métal rare pour les réactions énantiosélectives.¹²⁴

Finalement, les complexes chiraux C_2 -symétriques de type bisoxazoline(BOX)-cuivre(II) sont des catalyseurs efficaces pour les réactions de Diels-Alder¹²⁵ et d'HDA.¹²⁶ Le groupe de Gosh a exploré la réaction d'HDA catalysée par le complexe de BOX-cuivre chiral **1.88** entre le glyoxylate d'éthyle et le diène de Danishefsky.¹²⁷ Le produit a été obtenu dans un rendement de 70% et 72% *ee* en utilisant le Cu(OTf)₂ comme source de métal. Le ligand BOX **1.89** en combinaison avec le Cu(OTf)₂ a donné certains dihydropyrannes avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques lorsque l'aldéhyde est aliphatique. Finalement, l'ytterbium(III) a été complexé avec diverses bis(oxazolines) générant une petite famille de complexes chiraux (**1.90**).¹²⁸ Les produits de la réaction d'HDA provenant du diène de Danishefsky et différents glyoxylates d'alkyles ont été obtenus dans des rendements de 73-99% et des *ee* variant de 68 à 84%.

Suivant le même ordre d'idées, plusieurs catalyseurs chiraux ont été développés pour la synthèse de pyranes à partir du 1-méthoxy-1,3-butadiène. Des exemples choisis de la littérature seront présentés (Figure 1.13). Premièrement, le groupe de Jurczak a utilisé les catalyseurs chiraux de Jacobsen¹¹³ **1.91** et **1.92** pour faire la réaction d'HDA asymétrique avec différents glycoaldéhydes *O*-protégés.¹²⁹ La cycloaddition a été réalisée sous haute pression et les produits désirés ont été obtenus avec des rendements allant jusqu'à 84%, des diastéréosélectivités jusqu'à 94% et des énantiosélectivités jusqu'à 84% *ee*. Le groupe de Jurczak a aussi fait appel au catalyseur de Jacobsen **1.79**, toujours sous conditions de haute pression, avec le glyoxylate de *n*-butyle comme diénophile.¹³⁰ Le pyranne a été isolé dans d'excellents rendements et de très bons excès énantiomériques. De son côté, le groupe de Jacobsen a utilisé son propre catalyseur (**1.79**)¹³¹ pour une cycloaddition avec le (*tert*-butyldiméthylsilyloxy)acétaldéhyde. Le dihydropyranne a été obtenu dans un rendement de 90%, 99% *de* et 99% *ee*.¹³² La présence de tamis moléculaire dans la réaction est cruciale et cette dernière s'est avérée extrêmement efficace et reproductible.¹³³

Ensuite, le groupe de Berkessel a aussi employé le complexe de salen-chrome **1.81**, qui possède un corps chiral DIANANE pour la réaction d'HDA avec le 1-méthoxy-1,3-butadiène.¹¹⁶ La réaction a mené à des rendements modérés, mais des *ee* de 90% lorsque le glyoxylate d'éthyle a été utilisé comme diénophile. Finalement, le complexe binaphtol-titane **1.86** s'est avéré efficace pour la réaction d'HDA avec le glyoxylate d'éthyle.¹³⁴ Comme précédemment, un rapport molaire 2:1 BINOL/Ti(O*i*-Pr)₄ est nécessaire au bon fonctionnement de la réaction (65% de rendement, 82% *de* et 98% *ee*).

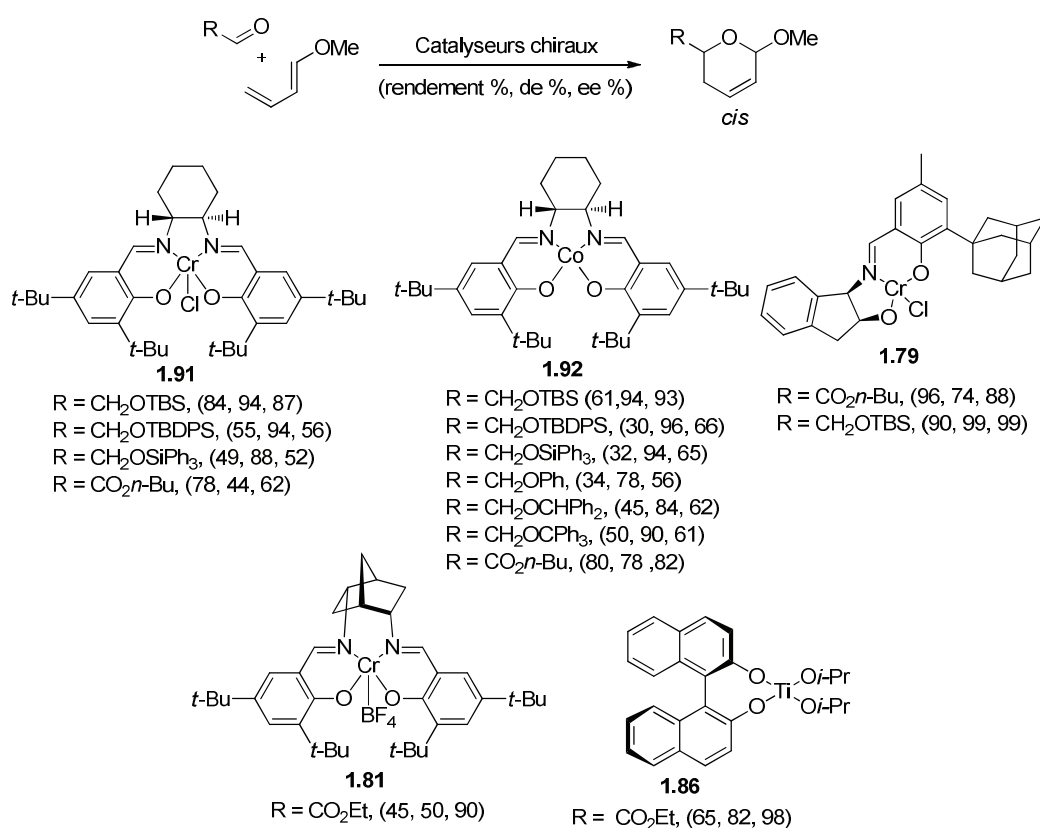


Figure 1.13. Catalyseurs chiraux **1.79**, **1.81**, **1.86**, **1.91** et **1.92** utilisés pour la réaction d'HDA entre le 1-méthoxy-1,3-butadiène et différents aldéhydes^{113, 116, 129-134}

Moins d'efforts ont été déployés à l'achèvement d'une réaction d'HDA entre un oxa-diène (aldéhyde α,β -insaturé) avec un diénophile riche en électrons (Figure 1.11, équation 2). Le groupe de Boger a utilisé une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse pour générer des 4-désoxy-hexopyrannoses racémiques.¹³⁵ Le

Schéma 1.8 indique une cycloaddition [4+2] entre le *trans*-4-méthoxy-2-oxo-3-buténoate de méthyle (**1.93**) et le (*Z*)-1-acétoxy-2-(benzyloxy)éthylène (**1.94**). Le cycle racémique **1.95** a été isolé dans un rendement de 49% et avec une sélectivité *endo* supérieure à 45:1. L'hydrogénation catalytique de la double liaison, la réduction sélective de l'ester en position C-6 utilisant le LiAlH₄ et l'acétylation du nouvel alcool formé ont mené au benzyl-2,6-di-*O*-acétyl-4-désoxy-3-*O*-méthyl-β-D,L-mannopyrannoside **1.97**. De plus, le groupe de Tietze a utilisé une stratégie similaire pour la synthèse racémique d'un dérivé de l'acide ézoaminuroïque.¹³⁶

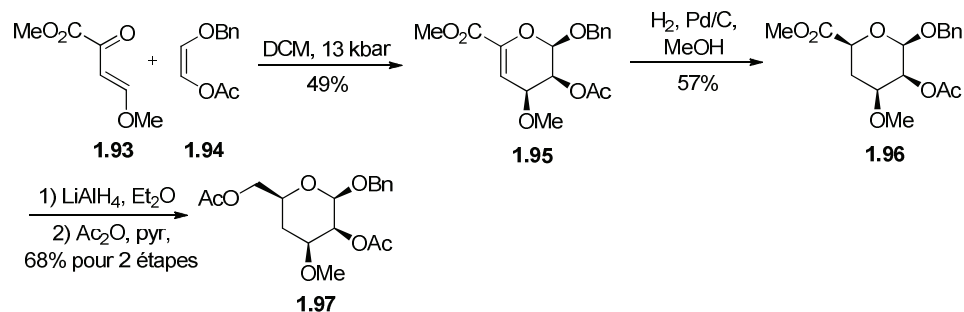


Schéma 1.8. Préparation du 4-désoxy hexopyrannose racémique **1.97** par le groupe de Boger¹³⁵

Le groupe de Tietze a par contre effectué une réaction d'HDA entre un éther de vinyle et un diène chiral.¹³⁷ Cette réaction stéréosélective a été possible en installant un groupement oxazolidinone chiral sur le diène. Des sélectivités satisfaisantes *endo* ont été obtenues, accompagnées de rendements allant jusqu'à 90%. La synthèse du 2-*O*-acétyl-4-désoxy-1,3-*O*-diéthyl-β-D-mannopyrannoside a par la suite été achevée. Parmi tous les acides de Lewis chiraux employés pour la réaction d'HDA à demande électronique inverse, les complexes BOX-cuivre(II) ont été les plus fréquemment utilisés. Le groupe de Jorgensen a démontré que les α-céto esters β,γ-insaturés réagissent avec différents éthers de vinyle en présence du catalyseur **1.98** (Schéma 1.9).¹³⁸ Cette réaction procède dans de bons rendements, une diastéréosélectivité élevée et une excellente énantiosélectivité. Parallèlement, le groupe d'Evans a obtenu des résultats comparables en utilisant l'hydrate du complexe **1.98**.¹³⁹ De plus, le complexe de zinc(II)-bisoxazoline **1.99** substitué par un groupement phényle a aussi été employé pour la réaction d'HDA

entre des α -cétoesters β,γ -insaturés et des éthers de vinyle.¹³⁸ Les rendements et les *ee* sont comparables aux résultats obtenus avec le cuivre. Le plus gros problème engendré par l'usage de ces acides de Lewis chiraux est la nécessité d'utiliser parfois plus de 20 mol % de catalyseur pour l'obtention du produit final avec de bons rendements.

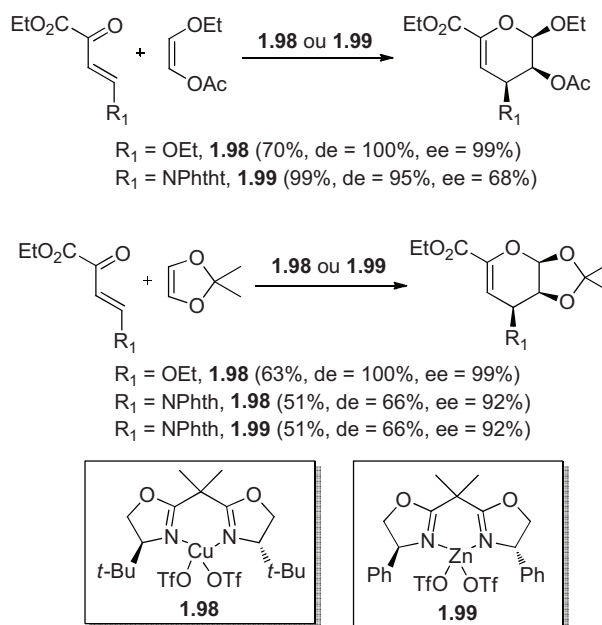


Schéma 1.9. Catalyseurs chiraux **1.98** et **1.99** utilisés lors de la réaction d'HDA entre des éthers de vinyle et des α -cétoesters β,γ -insaturés réalisée par le groupe de Jorgensen¹³⁸

Le dernier exemple de l'utilisation de la réaction de Diels-Alder pour la synthèse des 4-désoxy hexopyranoses a été réalisé par le groupe de Vogel (Schéma 1.10).¹⁴⁰ L'étape-clé de cette transformation est la réaction de Diels-Alder entre le furanne et un diénophile chiral. Ainsi, le camphanate de (+)-1-cyanovinyle **1.100** et le furanne **1.101** en présence de ZnI_2 ont généré le produit **1.102** dans un rendement de 29% après trois recristallisations.¹⁴¹ Une saponification suivie d'un traitement avec le formaldéhyde aqueux a donné le produit **1.103** optiquement pur. Une longue séquence synthétique de 12 étapes a finalement permis l'isolation du dérivé 4-désoxy-D-lyxo-hexose **1.104**.

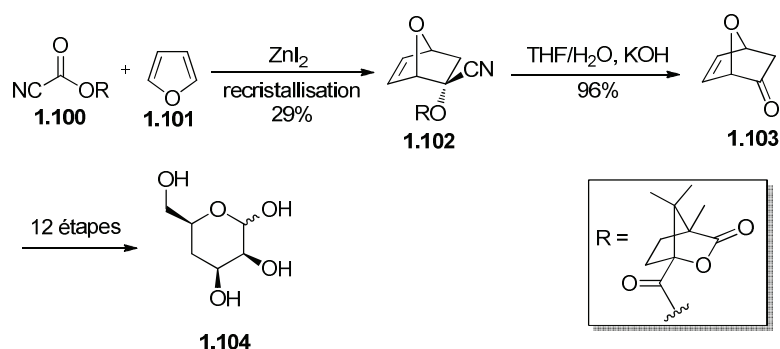


Schéma 1.10. Préparation du 4-désoxy-D-*lyxo*-hexose **1.104** par le groupe de Vogel¹⁴⁰

Pour conclure, beaucoup d'efforts ont été déployés pour le développement de synthèses énantiosélectives de pyranes, qui sont des précurseurs directs des 4-désoxy hexopyranoses. Ces pyranes ont été préparés à l'aide de réactions d'HDA asymétriques utilisant une variété de catalyseurs chiraux. Pour une réaction d'HDA entre le diène de Danishefsky (ou le 1-méthoxy-1,3-butadiène) et différents aldéhydes, le complexe binaphtol/titane est intéressant du point de vue de l'accessibilité, mais les catalyseurs chiraux de Jacobsen donnent généralement les meilleurs excès énantiomériques. Pour une réaction d'HDA entre un oxa-diène (aldéhyde α,β -insaturé) et un diénophile nucléophile, les complexes BOX sont les plus utilisés et donnent de bons résultats.

1.4.4. Autres approches conduisant aux 4-désoxy hexopyranoses

Parmi les autres approches menant au 4-désoxy-hexopyranoses, deux exemples choisis de la littérature seront présentés. Le premier utilise le dérivé glycidol comme source de chiralité et le deuxième exemple utilise une réaction de dihydroxylation énantiosélective comme étape-clé.

Le premier exemple a été réalisé par le groupe de Guaragna et débute avec le couplage du lithien de **1.105** avec le benzyl-(*S*)-glycidyléther (**1.106**) (Schéma 1.11).¹⁴² L'alcool secondaire a été obtenu dans un rendement de 90% et a par la suite été protégé avec un groupement acétate pour générer le composé **1.108**. Le traitement de ce dernier avec le DDQ dans un mélange DCM/H₂O a clivé sélectivement l'éther de 4-

méthoxybenzyle, permettant l'isolation d'un composé possédant une fonction formyle.¹⁴³ L'aldéhyde **1.109** a cyclisé lorsque traité avec le TMSOTf et la Et₃N dans le méthanol pour donner un mélange épimérique en C-1 en faveur de l'épimère α **1.111**. Ce dernier a été désulfuré avec le nickel de Raney dans un rendement de 75% et dihydroxylé avec une quantité catalytique d'OsO₄ pour conduire au dérivé méthyl 4-désoxy- α -L-*lyxo*-hexopyrannoside **1.113**. Une méthode similaire a été employée par les mêmes auteurs lors de la synthèse des glucides pleinement hydroxylés.¹⁴⁴

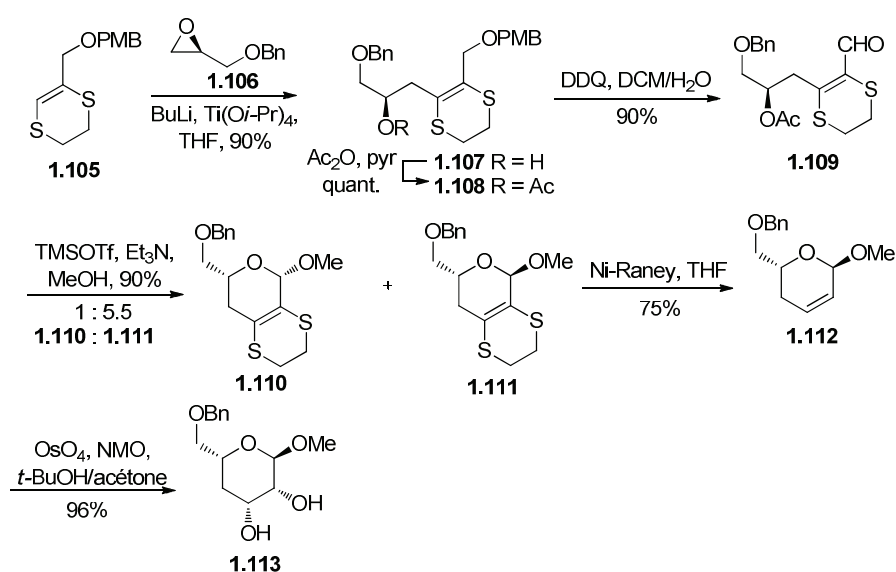


Schéma 1.11. Préparation du dérivé méthyl 4-désoxy- α -L-*lyxo*-hexopyrannoside **1.113** par le groupe de Guaragna¹⁴²

Le deuxième exemple a été réalisé par le groupe de O'Doherty.¹⁴⁵ L'étape-clé est une dihydroxylation asymétrique catalysée avec un réactif d'osmium. Le Schéma 1.12 présente la synthèse qui débute avec le diénoate **1.114** qui a été dihydroxylé dans les conditions classiques de Sharpless¹⁴⁶ pour former sélectivement le diol **1.115** dans un rendement de 89% et un *ee* de 90%. Par la suite, la synthèse du carbonate cyclique a été réalisée en présence de triphosgène dans un rendement de 87%. Le traitement du composé **1.116** avec une quantité catalytique d'une source de palladium(0), de triphénylphosphine et d'un mélange Et₃N/HCO₂H a généré le composé **1.117** dans un rendement de 90%. L'exposition de ce composé aux mêmes conditions réactionnelles que

précédemment (AD-mix- α) a permis l'isolation du triol dans un excellent rendement et un très bon rapport diastéréoisomérique. Finalement, la lactonisation a été possible en présence de pyridine et de TsOH pour donner le dérivé 4-désoxy-L-*altro*-hexono-1,5-lactone **1.119**.

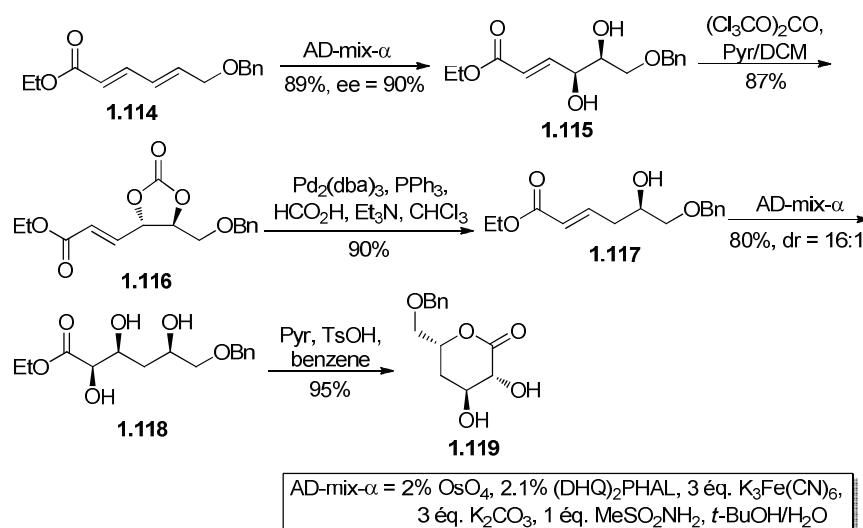


Schéma 1.12. Préparation du dérivé 4-désoxy-L-*altro*-hexono-1,5-lactone **1.119** par le groupe de O'Doherty¹⁴⁵

En résumé, les méthodes utilisées pour la synthèse énantiosélective de 4-désoxy hexopyrannoses sont variées. L'approche *de novo* est intéressante pour effectuer la synthèse des 4-désoxy hexopyrannoses simples, en raison de l'accessibilité et du coût de certains produits de départ. La synthèse basée sur une approche HDA a été abondamment étudiée et de nouveaux catalyseurs font leur apparition dans la littérature chaque année. Parmi les exemples choisis de la littérature qui ont été présentés, plusieurs sont récents et rappellent l'urgence et l'importance de trouver des méthodes de synthèses efficaces. En complémentarité avec la synthèse *de novo* des glucides, la préparation de C-glycosides est une autre approche pour générer des structures polyhydroxylées d'importance médicinale. Pour ce faire, la prochaine section traitera de la préparation des C-glycosides, incluant les C-disaccharides et aza-C-disaccharides.

1.5. Les C-disaccharides

1.5.1. Importance et préparation des C-glycosides

L'utilisation des glucides comme sondes moléculaires est limitée par la stabilité hydrolytique du lien *O*-glycosidique. Cette limitation peut être surmontée *via* l'emploi d'une nouvelle génération de glucides stables: les *C*-glycosides (carbone-glycosides). Sont nommés *C*-glycosides les glucides dont l'atome d'oxygène *exo*-glycosidique est remplacé par un atome de carbone. L'utilisation et les différents modes de synthèse des *C*-glycosides sont bien documentés dans plusieurs revues de la littérature.¹⁴⁷ Les *O*- et *C*-glycosides montrent certaines propriétés physiques similaires, mais les différences principales résident dans le fait que les *C*-glycosides ne possèdent pas d'effet anomérique, sont stables en milieu acide et sont incapables de former des ponts hydrogène (absence d'oxygène exocyclique).^{147a} De plus, le groupe de Kishi a observé que, du point de vue conformationnel, les *O*- et *C*-glycosides orientent le groupement anomérique similairement.¹⁴⁸ Ceci suggère que les *C*-glycosides peuvent être de bons candidats afin de mimer les ligands glycosidiques naturels. Plusieurs produits naturels d'importance biologique possèdent des motifs *C*-glycosidiques. Deux exemples représentatifs sont la showdomycine (un *C*-riboside qui possède des propriétés antibiotiques et anti-tumorales)¹⁴⁹ et la palytoxine (isolé de corail et étant toxique pour les mammifères).¹⁵⁰ Ainsi, l'étude des *C*-glycosides est essentielle du point de vue de la synthèse de produits naturels et, ultimement, afin de les employer à titre de pharmacophores stables.¹⁵¹ En effet, l'utilisation de glucides comme agents thérapeutiques nécessite préalablement le développement de nouvelles méthodes pour préparer des mimétiques stables. Il existe six procédés généraux pour faire la synthèse des *C*-glycosides.¹⁴⁷ Premièrement, la substitution nucléophile est la méthode la plus employée pour la préparation des *C*-glycosides en raison de l'accessibilité des espèces « sucres électrophiles ». L'exploitation de la réactivité cationique au centre anomérique lors de la synthèse des *O*-glycosides peut aussi être utilisée pour la synthèse des *C*-glycosides. Généralement, un acide de Lewis est utilisé pour générer un ion oxonium qui est ensuite capturé par un nucléophile carboné. Les glycosyles donneurs sont très variés:

les halogénures de glycosyles (iodure,¹⁵² chlorure,¹⁵³ bromure,¹⁵⁴ fluorure¹⁵⁵), les lactones (addition nucléophile, suivie d'une réduction du lactol correspondante),¹⁵⁶ les lactols,¹⁵⁷ les glycols (incluant les endo-¹⁵⁸ et exo-glycols¹⁵⁹), les anhydro sucres,¹⁶⁰ les thio glycosides (incluant les thioéthers, les sulfoxides et les sulfones anomériques),¹⁶¹ les esters,¹⁶² les imidates,¹⁶³ les éthers¹⁶⁴ et finalement les phosphates anomériques.¹⁶⁵ Ces exemples choisis de la littérature dénotent la diversité des glycosyles donneurs (Figure 1.14). Ensuite, les nucléophiles peuvent être variés: anion stabilisé (comme les malonates),^{152, 154a, 156a-c} lithien,^{153a, 156d-h} Grignard,^{154b-f, 161e, 162j} des allylsilanes ou des éthers d'énol silylés ou encore des réactifs d'étain,^{153b, c, 154g, 155a, d, 157a, d, 158b-h, k, 161b-d 162c, d, g-i, 163e, 164a-c,} des composés aromatiques,^{155b, c, 157c, 158i, j 162e, f, 163a-d,} des métaux de transition (carbènes),^{161f} des exo-glycols¹⁵⁹ et des nitriles.^{147a}

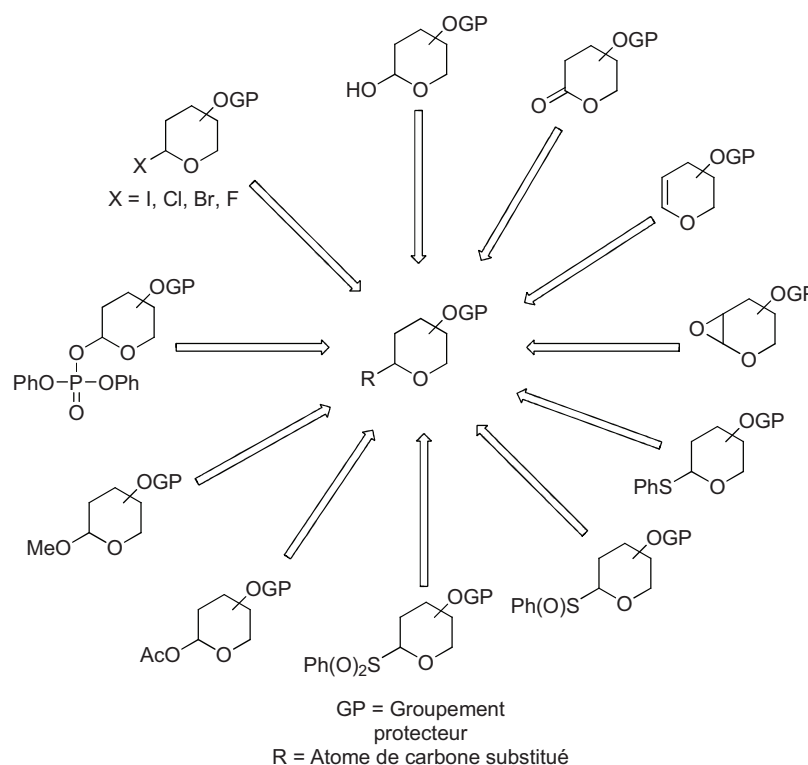


Figure 1.14. Exemples de glycosides donneurs utilisés pour la formation de C-glycosides¹⁵²⁻¹⁶⁵

Deuxièmement, la méthode complémentaire pour générer des C-glycosides consiste en la préparation d'un dérivé sucre nucléophile. Les exemples sont plus limités

et se résument aux transmétaillations métal-halogène¹⁶⁶ ou métal-étain (glycosides ou de glycols),¹⁶⁷ à la formation d'un glycol lithien¹⁶⁸ et à la formation de complexes de métaux de transition en position anomérique.^{169, 147a} Troisièmement, les réactions radicalaires peuvent aussi être utilisées pour la préparation de *C*-glycosides.¹⁷⁰ Ces réactions engendrent généralement une sélectivité α et permettent le couplage d'une importante variété de composés. Quatrièmement, les *C*-glycosides peuvent être synthétisés *via* des réarrangements et des cycloadditions. La réaction de Diels-Alder peut être employée lors d'une synthèse *de novo* pour fabriquer des *C*-glycosides (voir Section 1.4.3). De plus, certains réarrangements de type Claisen¹⁷¹ ou Ireland-Claisen¹⁷² ont été utilisés lors de la formation de glycomimétiques stables.^{147d} Cinquièmement, une méthode efficace pour la synthèse des *C*-glycosides consiste (comme étape-clé) en une fermeture de cycle. En plus de la réaction d'hétéro Diels-Alder, la réaction de Wittig a été grandement exploitée pour la synthèse des *C*-glycosides (*via* une cyclisation). Ainsi, un ylure réagit avec un lactol pour générer un sucre à chaîne ouverte, lequel peut cycliser *in situ*, être isolé ou être transformé pour une cyclisation subséquente.¹⁷³ Finalement, la dernière méthode pour la synthèse de *C*-glycosides consiste en un couplage catalysé avec un métal de transition. Les couplages de Heck (glycol et iodoaryle),¹⁷⁴ de Stille (glycol d'étain et un iodoaryle ou vinyle)¹⁷⁵ et de Suzuki (hydroboration d'un *exo*-méthylène, suivi d'un couplage avec un bromure vinylique),¹⁷⁶ catalysés à l'aide d'une source de palladium(0), ont été utilisés par plusieurs groupes de recherche.^{177, 147e} Aussi, la formation de complexes π -allyles a été intensivement appliquée à la synthèse des *C*-glycosides.¹⁷⁸ Cette méthode est intéressante parce qu'elle permet d'obtenir de bonnes stéréosélectivités avec des conditions expérimentales douces. Notons que la livraison intramoléculaire d'un aglycone forme aussi des *C*-glycosides, mais est principalement utilisée lors de la synthèse des *C*-disaccharides.

Les méthodes développées pour la synthèse des *C*-glycosides ont connu un essor au cours des dernières décennies, si bien que ces nouvelles molécules sont devenues des inhibiteurs potentiels stables de certaines lectines. Par exemple, le groupe de Bertozzi a synthétisé des *C*-mannosides qui se lient aux pilis de type 1 d'*Escherichia coli*.¹⁷⁹ Cet organisme pathogène est connu pour utiliser des récepteurs glucides α -mannosylés pour

se lier à la surface des cellules.¹⁸⁰ Le Schéma 1.13 décrit la préparation d'un dérivé mannoside couplé avec la biotine. L'allyl α -C-mannopyrannoside **1.121** a été obtenu en traitant le mannoside benzylé **1.120** avec l'allyltriméthylsilane en présence de TMSOTf.^{153b, 157a} La conversion de l'allyle en groupement alcool a été réalisée par hydroboration oxydative en présence de 9-BBN, suivie d'un traitement au peroxyde d'hydrogène basique. Par la suite, le dérivé alcool **1.122** a été transformé en mésylate correspondant, suivi d'un déplacement nucléophile en présence d'une source d'azoture pour générer le composé **1.123**. La réduction de l'azoture en amine a été réalisée simultanément avec le clivage des groupements benzyles dans des conditions d'hydrogénolyse dans un rendement de 71%. Le couplage final avec la biotine a été accompli avec le *N*-hydroxysuccinimidobiotine (NHS-biotine) dans un rendement de 56%. Le composé **1.124** bloque l'agglutination des bactéries sur les cellules à une concentration de 7 mM, ce qui est 9.6 fois plus actif que l'homologue naturel, le méthyl α -D-mannopyrannoside.¹⁸¹

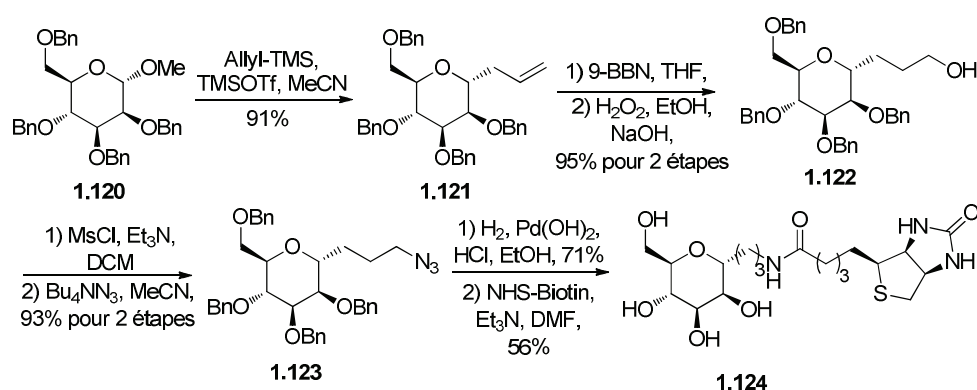


Schéma 1.13. Préparation du 1-biotinamido-3-(α -D-mannopyrannosyl)propane **1.124** par le groupe de Bertozzi¹⁷⁹

Cet exemple spécifique expose que l'une des méthodes les plus efficaces pour obtenir des C-glycosides complexes est de planifier la synthèse pour générer des C-allyl glycosides. Ainsi, la formation des C-allyl glycosides est bien documentée et cela évite l'obtention de mélanges anomériques pouvant être le résultat d'un couplage entre un aglycone complexe et un glucide. De plus, d'autres groupes de recherche ont élaboré des

C-glycosides comme inhibiteurs de β -glucosidases,¹⁸² de β -galactosidases,¹⁸³ de phosphorylases de glycogène,¹⁸⁴ de fucosyles transférases,¹⁸⁵ de galectines¹⁸⁶ et de transglycosidases.¹⁸⁷

Finalement, cette section a mis l'accent sur l'importance et le grand nombre de méthodes utilisées pour la synthèse des *C*-glycosides. En effet, l'introduction d'un fragment glucide sur de petites molécules biologiquement actives pourrait en modifier le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique, sans en altérer l'activité ou la sélectivité.⁴⁹ Ainsi, une jonction (de type carbonée) entre un glucide et une molécule active pourrait permettre l'élaboration de nouvelles classes d'entités stables ayant des propriétés biologiques uniques. De plus, unir *via* des liens C-C deux unités glucides permet aussi la préparation de *C*-oligosaccharides stables avec des propriétés uniques. La prochaine section traitera de la synthèse des *C*-disaccharides.

1.5.2. Préparation des *C*-disaccharides

Par définition, un *C*-disaccharide est caractérisé par le remplacement du lien oxygéné d'un disaccharide par un atome de carbone. Le terme *C*-disaccharide s'applique uniquement lorsque le carbone anomérique est lié *via* un atome de carbone à la position C-2, -3 ou -4 d'un autre hexopyrannose ou lorsque ce même carbone anomérique est lié *via* deux atomes de carbone à la position C-5.^{151, 160, 161a, 188} Les glucides liés avec plus d'un carbone ou moins d'un carbone ne sont pas considérés comme des *C*-disaccharides, mais plutôt comme des pseudo *C*-disaccharides. Il est important de noter que le terme «pseudo» n'inclut pas les carbasucres, dans lesquels l'oxygène *endo*-cyclique est remplacé par un atome de carbone. Les disaccharides sont impliqués dans une multitude de processus biologiques. Cependant, le lien glycosidique reliant les deux monosaccharides est instable en milieu acide et en présence d'enzymes de type glycosidase.¹⁸⁹ C'est pourquoi des efforts ont été déployés pour la synthèse de *C*-glycosides (voir Section 1.5.1), mimétiques stables des *O*-glycosides naturels. Ainsi, le remplacement de l'oxygène inter-glycosidique par un pont méthylène permettrait la formation d'isostères stables en milieu acide faible et résistant aux glycosidases. Cette

section focalisera sur la synthèse des *C*-disaccharides (hexopyranosyles) ayant des liens (1→6).

La première synthèse d'un *C*-disaccharide a été réalisée en 1983 par le groupe de Sinay et implique l'addition d'un anion acétylénique sur une lactone comme étape-clé (Schéma 1.14).¹⁹⁰ La synthèse débute avec le méthyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucoside **1.125** qui a été oxydé dans les conditions de Swern, suivi par la transformation de l'aldéhyde correspondant en oléfine gem-dibromée (**1.126**). Le traitement de ce composé avec le BuLi et l'addition sur le dérivé lactone **1.127** a donné le disaccharide **1.128** avec un pont acétylène. Une désoxygénation subséquente a été réalisée avec le triéthylsilane et un acide de Lewis. La réduction concomitante de l'acétylène et de la déprotection des alcools benzylés a généré le premier β (1→6)-*C*-disaccharide **1.130**.

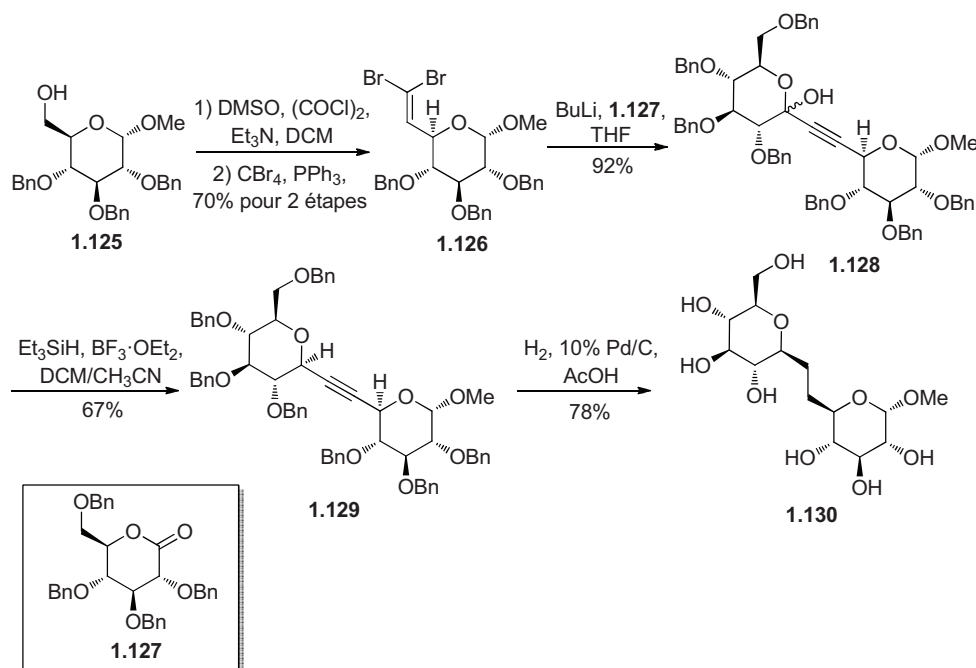


Schéma 1.14. Première préparation de *C*-disaccharide **1.130** par le groupe de Sinay¹⁹⁰

Suivant la même approche, ce groupe de recherche a également réalisé une synthèse similaire, en faisant appel à un anhydrosucre comme électrophile. Le résultat de cette nouvelle transformation donnait toutefois un α -(1→6)-*C*-disaccharide.¹⁹¹ De façon

similaire, le groupe de Beau est arrivé au même résultat en liant temporairement l'acétylène à l'hydroxyle en position *O*-2, suivie d'une cyclisation 5-*exo*.¹⁹² La méthode de l'anion acétylène a été également utilisée par le groupe de Sinaÿ pour la synthèse d'un *C*-trisaccharide.¹⁹³

Peu après la publication du travail du groupe de Sinaÿ, la réaction d'hétéro-Diels-Alder (Section 1.4.4) a été utilisée par les groupes de Jurczak¹⁹⁴ et de Danishefsky¹⁹⁵ pour la synthèse de *C*-disaccharides. Pour ce faire, un groupement aldéhyde en position C-6 (diénophile) a réagi avec des diènes variés et les pyranes ainsi générés ont été modifiés en mimétique de glucides. Également, un diène a été lié en position anomérique *via* un lien C-C et a réagi avec un diénophile approprié.¹⁹⁶ L'avantage de cette dernière méthode réside dans l'utilisation d'un sucre déprotégé comme précurseur de la réaction de Diels-Alder. Suivant le même ordre d'idées, le groupe de Fairbanks a employé une réaction de Claisen pour la préparation d' α -*C*-disaccharides.¹⁹⁷ Cette méthodologie peut aussi être appliquée à la préparation de liaisons 1,6-*C*-oligosaccharides *via* une approche itérative.

L'anion stabilisé par un groupement nitro est une alternative à la synthèse des *C*-disaccharides et le groupe de Martin a employé cette stratégie (basée sur la réaction de d'Henry).¹⁹⁸ Le Schéma 1.15 présente la synthèse du groupe de Martin qui débute avec la condensation nitroaldolique entre le composé **1.131** et l'aldéhyde **1.132** pour générer le 7-désoxy-7-nitrodéose **1.133**. Les groupements nitro et alcools résiduels ont été enlevés suivant une séquence de trois étapes: *i*) acétylation-élimination, *ii*) réduction sélective de la double liaison avec le NaBH₄ et *iii*) dénitration réductive par un processus radicalaire. Ensuite, le produit **1.134** a été déprotégé en milieu basique, puis traité avec une résine acide pour donner le dérivé **1.135**. Les groupes de Vasella et de Kobertz ont utilisé une méthodologie similaire pour synthétiser d'autres liaisons *C*-glycosidiques: pseudo β -(1 \rightarrow 6)¹⁹⁹ et pseudo α,β -(1 \rightarrow 1).²⁰⁰ Le groupe de Martin a également utilisé les nitrosucres pour la synthèse de *C*-disaccharides, mais *via* un couplage basé sur une méthode radicalaire.²⁰¹ La photolyse d'un complexe de cobalt (pré-installé sur un glucide) en présence d'un nitrosucre a mené au nitroalcool correspondant. Celui-ci a été soumis à une

méthode de dénitruration telle que celle mentionnée précédemment. Notons que l'étape-clé de ces transformations n'excède pas les 55% de rendement.

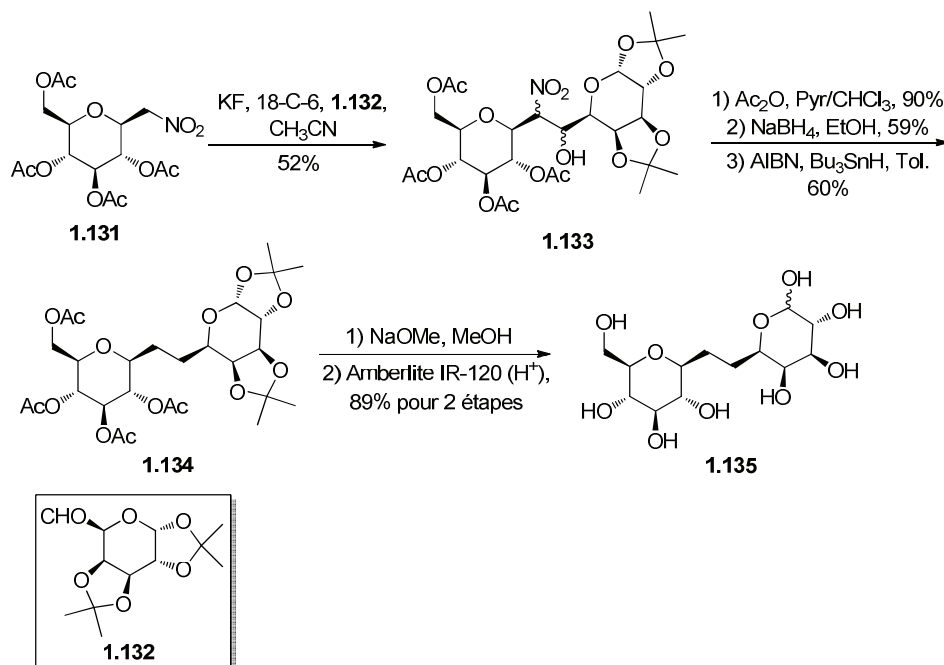


Schéma 1.15. Préparation d'un C-disaccharide **1.135** par le groupe de Martin¹⁹⁸

D'autres méthodes radicalaires ont été employées pour la synthèse de C-(1→6)-disaccharides. Par exemple, le groupe de Vismara a photolysé deux halogénures (l'un en position anomérique et l'autre en position C-6).²⁰² Le pseudo C-disaccharide a été obtenu dans de faibles rendements, mais cette méthode peut s'avérer efficace pour la préparation d'un C-disaccharide en peu d'étapes.

Le groupe de Postema a grandement contribué à l'étude des C-oligosaccharides en utilisant comme étape-clé une méthylation, suivie d'une métathèse de fermeture de cycle.¹⁵¹ La synthèse débute par l'oxydation du dérivé alcool **1.125** dans des conditions de Swern, suivie d'une réaction de Wittig et de la réduction de la double liaison pour donner le composé **1.137** (Schéma 1.16).²⁰³ La saponification de l'ester a été suivie d'un couplage avec le dérivé hydroxyle **1.139** (rapidement obtenu à partir du D-lyxose) pour générer le composé **1.140**. La méthylation selon le protocole de Takai a produit le

dérivé méthylène **1.141**, lequel a été exposé au catalyseur de Schrock **1.142** pour engendrer un nouveau cycle qui a subi une hydroboration oxydative pour donner le composé **1.143**. Le groupe de Postema a aussi fait appel à cette méthodologie pour la synthèse de β -*C*-glycoconjugués, de β -*C*-glycoglycérolipides, d'analogues des β -*C*-glycocéramides, de β -*C*-disaccharides (liés à différentes positions) et pour la synthèse des β -*C*-trisaccharides.¹⁵¹

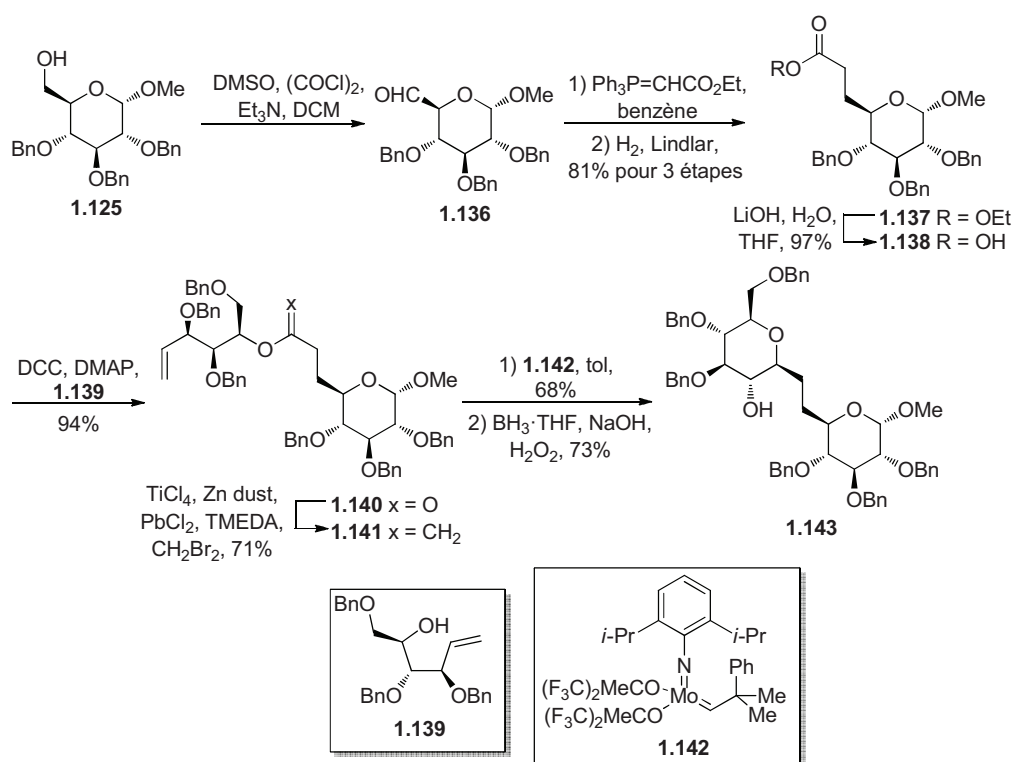


Schéma 1.16. Préparation d'un *C*-disaccharide (**1.143**) par le groupe de Postema²⁰³

Le dernier exemple choisi de la littérature présente une réaction de Wittig comme étape-clé. En effet, le groupe d'Armstrong a homologué l'allyl α -*C*-glucopyranoside **1.144** en ester $\alpha,\beta,\gamma,\varepsilon$ -diinsaturé dans une séquence réactionnelle de quatre étapes (Schéma 1.17).²⁰⁴ Une osmylation suivie d'une réduction et d'une déprotection des alcools benzylés a donné les *C*-disaccharides lactols **1.146-1.149**. Ainsi, cette séquence réactionnelle a permis l'obtention des *C*-D-Glc- α -(1 \rightarrow 6)-D-Gal **1.146**, *C*-D-Glc- α -(1 \rightarrow 6)-L-Gal **1.147**, *C*-D-Glc- α -(1 \rightarrow 6)-D-Ido **1.148** et *C*-D-Glc- α -(1 \rightarrow 6)-L-Ido **1.149**. Il

est important de noter que les composés **1.147** et **1.149** sont des hybrides disaccharidiques de configuration D/L et seraient plus complexes à synthétiser *via* des méthodes traditionnelles de couplage entre deux monosaccharides.

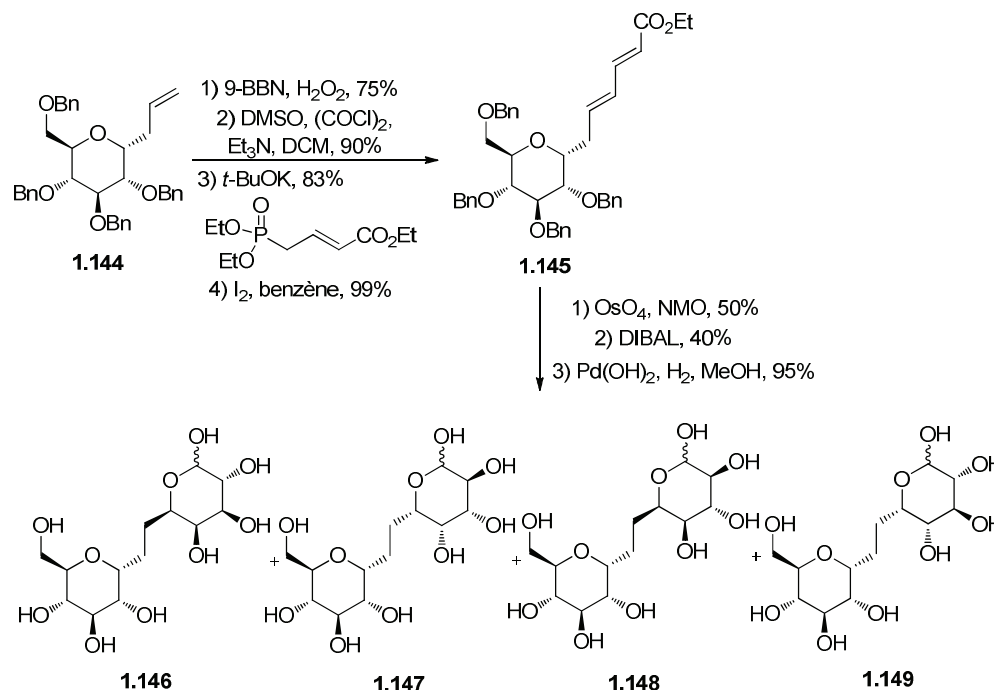


Schéma 1.17. Préparation de D-D et D-L-C-disaccharides par le groupe d'Armstrong²⁰⁴

Plusieurs groupes de recherche ont fait appel à la réaction de Wittig pour synthétiser des *C*-disaccharides. En effet, la synthèse des liens (1→6) est facilement accessible *via* cette méthodologie, puisqu'un sucre peut posséder un groupement aldéhyde et l'autre glucide, un groupement ylure. Le groupe de Dondoni a préparé une grande variété de (1→6)-*C*-disaccharides à partir d'aldéhydes et d'ylures appropriés.²⁰⁵ De façon complémentaire, le groupe de Colinas a effectué la synthèse de *C*-disaccharides par la réaction de Wittig à partir d'un ylure anomérique.²⁰⁶ Finalement, les autres méthodes permettant l'obtention des *C*-disaccharides avec des liaisons (1→6) utilisent les couplages de Kishi-Nozaki (aussi pour l'obtention de *C*-trisaccharides),^{148f, 207} la réaction de Ramberg-Backlund²⁰⁸ et l'utilisation d'une espèce glycosylsamarium comme précurseur nucléophile (l'électrophile étant en général un glucide possédant une fonction aldéhyde).²⁰⁹ Donc, les méthodes utilisées pour la synthèse des *C*-disaccharides sont très

variées et cette section a présenté différentes stratégies pour la fabrication des liens-(1→6). Évidemment, une panoplie de techniques a été développée pour la synthèse de *C*-disaccharides branchés et la présentation de ces méthodes n'a pu être couverte par le présent travail.

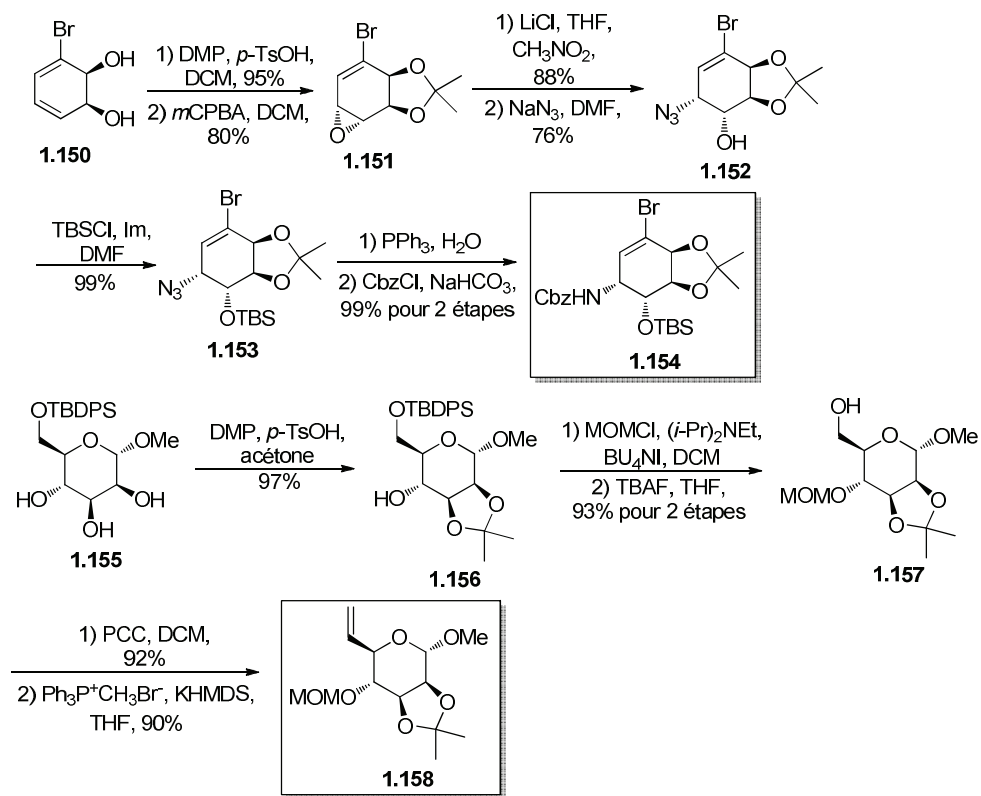
1.5.3. Préparation des aza-*C*-disaccharides

Les azasucres (atome d'azote endocyclique, aussi nommé iminosucre) ont un potentiel thérapeutique important et la commercialisation du miglustat (**1.34**) et du miglitol (**1.36**) (Figure 1.8) en est la preuve. Il s'agit des premiers médicaments constitués d'un squelette iminosucre²¹⁰ et d'autres structures ont été ou sont testées en phase clinique pour le traitement des infections virales,²¹¹ du diabète²¹² ou du cancer.²¹³ De plus, la recherche inspirée de ces iminosucres a connu un important essor au cours des dernières années. En effet, ces azasucres semblent inhiber plusieurs enzymes, tels que les glycosidases,²¹⁴ les glycosyltransférases²¹⁵ et les métalloprotéinases.²¹⁶ L'un des problèmes majeurs associé à l'utilisation des imino-sucres est l'instabilité du groupement acétal-*N,O*. Le remplacement de l'atome d'oxygène exocyclique par un atome de carbone permet néanmoins la création d'azaglycoconjugués stables. Ainsi, les efforts qui ont été déployés pour synthétiser des aza-*C*-glycosides sont décrits dans quelques revues de la littérature.²¹⁷ De plus, l'union d'un monosaccharide avec un mimétique d'un monosaccharide (azasucre, par exemple) peut augmenter l'affinité de ceux-ci pour une cible biologique précise.²¹⁸ La synthèse des aza-*C*-disaccharides est motivée par la découverte de nouveaux inhibiteurs spécifiques et efficaces des glycosidases ou des glycosyltransférases. En conséquence, cette section portera sur les méthodes de synthèse des aza-(1→6)-*C*-disaccharides.^{188b, 219} Tout d'abord, la majorité des méthodes de synthèse des *C*-disaccharides peut être appliquée à la synthèse des aza-*C*-disaccharides. Parmi les exemples connus pour accéder à ces architectures, on dénombre comme étapes-clés une cyclisation électrophilique des aminoalcènes,²²⁰ une cycloaddition 1,3-dipolaire d'une nitrone cyclique,²²¹ un couplage au palladium de type Miyaura-Suzuki entre un borane et un bromure de vinyle,²²² une réaction de Barbier entre un iodure et un aldéhyde

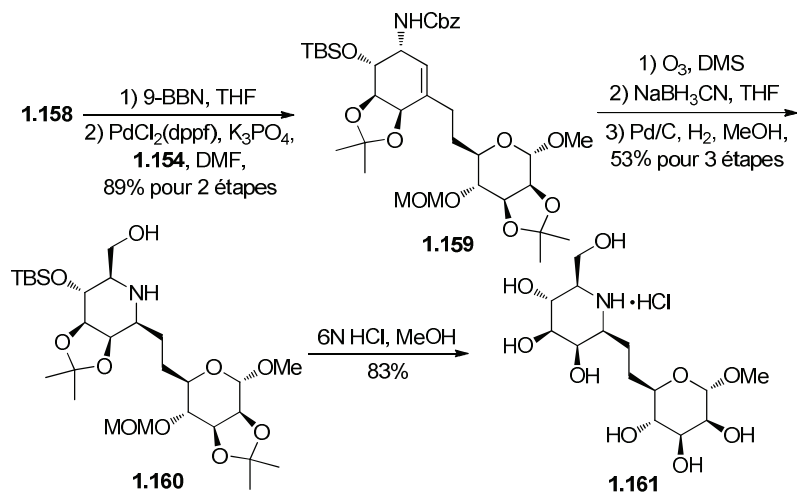
en présence de SmI_2 ,²²³ une addition d'un anion acétylénure sur une aldonolactone,²²⁴ une oléfination de Wittig²²⁵ et une double amination réductrice de 1,5-dicétone.²²⁶

L'exemple présenté plus en détail a été réalisé par le groupe de Johnson et est illustré dans le Schéma 1.18 et le Schéma 1.19.²²² La synthèse des précurseurs pour le couplage de Miyaura-Suzuki débute avec le bromodiol **1.150** énantiomériquement pur (disponible commercialement), qui a été protégé avec le 2,2-DMP et oxydé pour générer le dérivé époxyde **1.151**. L'ouverture de cet époxyde a été suivie par une substitution nucléophile de type $\text{S}_{\text{N}}2$ pour fournir le composé **1.152**. La protection de l'alcool résiduel, la réduction de l'azoture et la protection de l'amine correspondante ont engendré le premier précurseur du couplage de Miyaura-Suzuki. La synthèse du deuxième précurseur débute avec le composé **1.155** qui a subi un jeu de protection/déprotection pour donner l'intermédiaire **1.157** dans de bons rendements. L'alcool primaire de celui-ci a été oxydé puis soumis à des conditions d'oléfination de Wittig, fournissant le composé **1.158**. Ensuite, le couplage des deux partenaires préalablement synthétisés a été réalisé avec le $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, après hydroboration du composé **1.158** (Schéma 2.19). L'alcène trisubstitué **1.159** a été transformé en mimétique disaccharidique **1.160** dans une séquence de trois étapes: *i*) ozonolyse, *ii*) réduction de l'aldéhyde, *iii*) amination réductrice intramoléculaire. Finalement, la déprotection en milieu acide a mené à l'aza-*C*-disaccharide aza-D-Man- β -(1 \rightarrow 6)-D-Man **1.161** qui a une activité de 25 μM contre l'amyloglucosidase. Le problème associé à cette synthèse est l'important nombre d'étapes nécessaires à la synthèse des précurseurs de la réaction-clé.

Pour conclure, les *C*-glycosides sont de bons candidats d'agents thérapeutiques en raison de leur stabilité hydrolytique. Les méthodes utilisées pour la synthèse de ces derniers sont nombreuses et plusieurs sont employées pour la synthèse des aza-*C*-disaccharides. Les nouvelles molécules synthétisées constituent donc des outils stables pour la compréhension des interactions protéine-glycoside.



Sch\u00e9ma 1.18. Pr\u00e9paration des pr\u00e9curseurs du couplage de Miyaura-Suzuki **1.154** et **1.158** par le groupe de Johnson²²²



Sch\u00e9ma 1.19. Pr\u00e9paration du aza-D-Man-\u03b2-(1\u21926)-D-Man **1.161** par le groupe de Johnson²²²

1.6. Objectifs des travaux présentés

Ayant établi l'utilité des glucides du point de vue biologique et synthétique, le développement de méthodes de synthèses sélectives et efficaces s'avère pertinent. Ainsi, en raison de leur importance pharmaceutique, la préparation des désoxy sucres et des C-glycosides est devenu un champ d'étude important en synthèse de mimétiques de produits naturels. Les objectifs généraux de cette thèse se résument en deux volets: *i*) une synthèse *de novo* de 4-désoxy hexopyranoses et *ii*) la préparation de C-glycosides biologiquement actifs. De plus, une branche importante des recherches présentées chevauchent ces deux volets, soit la préparation *de novo* de 4-désoxy-C-disaccharides.

Le Chapitre 2 présentera une nouvelle approche pour une synthèse *de novo* des 4-désoxy hexopyranoses. Du fait du caractère non général des méthodologies existantes, associé aux coûts ou à leur manque d'efficacité, le développement de nouvelles méthodes de synthèse de ces motifs s'avère nécessaire. Parmi les quatre approches présentées dans cette introduction, l'objectif est d'étendre la méthodologie des HDA énantiosélectives pour la préparation de 4-désoxy hexopyranoses. Pour ce faire, le catalyseur chiral de Jacobsen **1.79** sera utilisé pour réaliser un hétéro-Diels-Alder énantiosélectif. De plus, un complexe binaphtol-titane sera employé pour une préparation rapide des dérivés glycosyluronates. Au meilleur de nos connaissances, il n'existe aucune synthèse énantiosélective de 4-désoxy hexopyranoses utilisant une réaction d'HDA énantiosélective comme étape-clé. De ce fait, ce travail constitue une nouvelle voie d'accès à ces composés. De plus, le but de ce travail a consisté en une préparation rapide de 4-désoxy hexopyranoses présents dans la nature, tel que l'acide ézoaminuroïque, un précurseur de la désosamine et la néosidomycine (**1.28**). En outre, un objectif complémentaire, à titre comparatif, est de synthétiser la néosidomycine **1.28** *via* une approche chiron. Finalement, une évaluation biologique préliminaire de la néosidomycine sera effectuée sur un complexe ConA-FITC-U87.

Le Chapitre 3 présentera une deuxième approche *de novo* de 4-désoxy hexopyranoses. L'objectif est de réaliser une allylation stéréosélective sur un aldéhyde

pour générer un alcool homoallylique. Cette dernière fonctionnalité pourra être transformée en dérivés 4-désoxy hexopyranoses de configuration D ou L. Au meilleur de nos connaissances, il s'agit d'une synthèse originale *de novo* de glucides utilisant une réaction d'allylation stéréosélective. Un but connexe à cette étude est de réaliser la préparation de pseudo 4-désoxy-*C*-disaccharides, pseudo 4-désoxy aza-*C*-disaccharides et de 4-désoxy-*C*-disaccharides. Ainsi, l'allylation stéréosélective sera effectuée sur un aldéhyde lié *via* des liens C-C à un mannoside. Cette méthode permettra donc la formation de disaccharides de configurations différentes (D-L), motifs connus pour être difficiles à préparer en employant d'autres méthodes. Dans cette optique, les objectifs seront d'évaluer les rapports diastéréoisomériques des réactions d'allylations, de déterminer les configurations absolues des nouveaux centres stéréogéniques et finalement de fonctionnaliser les alcools homoallyliques obtenus en pyranes polyhydroxylés ou en lactames polyhydroxylés. Le dernier but de cette étude est la déprotection de certains membres de cette famille, pour une évaluation biologique préliminaire sur le complexe ConA-FITC-U87.

L'objectif du Chapitre 4 diffère de ceux des Chapitres 2 et 3 et consiste en la préparation de *C*-glycosides biologiquement actifs. Les *C*-glycosides sont des composés d'importance médicinale, puisqu'ils peuvent représenter des inhibiteurs stables des lectines. La valorisation de la synthèse de ces composés sera présentée dans le Chapitre 4 selon deux volets: *i*) préparation de 3-*C*-mannopyranosyl coumarines et *ii*) préparation de *C*-galactosides comme inhibiteurs de la lectine PA-IL. Le but est d'utiliser le couplage de Heck comme étape-clé, à partir d'un ester α,β -insaturé attaché à une unité glycosidique *via* des liens carbone-carbone, pour générer des dérivés *C*-glycosyl cinnamates de méthyle. Ceux-ci représentent de bons inhibiteurs monovalents de la PA-IL et lorsque le 2-iodophénol est utilisé comme partenaire de Heck, la coumarine correspondante a été isolée directement. Ces travaux représentent un avancement dans la recherche puisque très peu de synthèses de 3-*C*-mannosyl coumarines sont répertoriées et que les inhibiteurs monovalents synthétiques de la PA-IL sont inconnus de la littérature.

Finalement, le Chapitre 5 présentera les données spectroscopiques des nouvelles molécules présentées dans cette thèse.

1.7. Références pour le Chapitre 1

- 1) Robyt, J. F. Essentials of carbohydrate chemistry. Charles R. Cantor, Ed.; Springer-Verlag: New-York, **1998**.
- 2) Modern methods in carbohydrate synthesis, Shaheer H. Khan; Roger A. O' Neill, Eds.; Harwood Academic Publishers: Amsterdam, **1996**.
- 3) Lichtenthaler, F. W. Emil Fischer's Proof of the Configuration of Sugars: A Centennial Tribute. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1541-1556.
- 4) The organic chemistry of sugars. Daniel E. Levy, Péter Fügedi, Eds.; Taylor & Francis Group: New-York, **2006**.
- 5) Preparative Carbohydrate Chemistry. Stephen Hanessian, Ed.; Marcel Dekker: New-York, **1997**.
- 6) Pour des références concernant la nomenclature des glucides, voir: (a) McNaught, A. D. Nomenclature of carbohydrates. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1997**, *52*, 43-177; (b) McNaught, A. D. Nomenclature of carbohydrates. *Carbohydr. Res.* **1997**, *297*, 1-90; (c) McNaught, A. D. Nomenclature of carbohydrates. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 1191-1280; (d) McNaught, A. D. Nomenclature of carbohydrates. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1919-2008.
- 7) Boons, G.-J.; Hale, K. J. Organic Synthesis with carbohydrates. In *Postgraduate Chemistry Series*, Eds.; Sheffield Academic Press: Sheffield, **2000**.
- 8) Klemm, D.; Philipp, B.; Heinze, T.; Wagenknecht, W. Comprehensive Cellulose Chemistry, Vol. 1, Functionalization of Cellulose, Eds.; Wiley-VCH: Chichester, **1998**.
- 9) Potier, P. Nature: a good source of useful new compounds for the health of man, animals and plants... for a long time to come. *Actual. Chim.* **1999**, *11*, 9-11.
- 10) (a) Thorson, J. S.; Barton, W. A.; Hoffmeister, D.; Albermann, C.; Nikolov, D. B. Structure-based enzyme engineering and its impact on in vitro glycorandomization. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 16-25; (b) Yang, J.; Hoffmeister, D.;

-
- Liu, L.; Fu, L. X.; Thorson, J. S. Natural product glycorandomization. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1577-1584; (c) Weymouth-Wilson, A. C. The role of carbohydrates in biologically active natural products. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 99-110; (d) Vogt, T.; Jones, P. Glycosyltransferases in plant natural product synthesis: characterization of a supergene family. *Trends Plant Sci.* **2000**, *5*, 380-386; (e) Thorson, J. S.; Hosted, T. J. Jr.; Jiang, J.; Biggins, J. B.; Ahlert, J. Nature's carbohydrate chemist: the enzymatic glycosylation of bioactive bacterial metabolites. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 139-167; (f) Kren, V.; Martinkova, L. Glycosides in medicine: "the role of glycosidic residue in biological activity". *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 1303-1328; (g) Jones, P.; Vogt, T. Glycosyltransferases in secondary plant metabolism: tranquilizers and stimulant controllers. *Planta* **2001**, *213*, 164-174; (h) Keegstra, K.; Raikhel, N. Plant glycosyltransferases. *Curr. Opin. Plant Biol.* **2001**, *4*, 219-224; (i) Thorson, J. S.; Vogt, T. Glycosylated natural product. In *Carbohydrate-based drug discovery*, Chi-Huey Wong, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2003**, pp 685-711.
- 11) Van Teefflen, J. W.; Brands, F.; Stroes, E. S.; Vink, H. Endothelial Glycocalyx: Sweet Shield of Blood Vessels. *Trends Cardiovasc. Med.* **2007**, *17*, 101-105.
 - 12) Nieuwdorp, M.; Meuwese, M. C.; Mooij, H. L.; Ince, C.; Broekhuizen, L. N.; Kastelein, J. J. P.; Stroes, E. S.; Vink, H. Measuring endothelial glycocalyx dimensions in humans: a potential novel tool to monitor vascular vulnerability. *J. Appl. Physiol.* **2008**, *104*, 845-852.
 - 13) Wu, D.; Fujio, M.; Wong, C.-H. Glycolipids as immunostimulating agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 1073-1083.
 - 14) Pries, A. A.; Secomb, T. W.; Gaetgens, P. The endothelial surface layer. *Pflügers Arch. Eur. J. Physiol.* **2000**, *440*, 653-666.
 - 15) Tarbell, J. M.; Pahakis, M. Y. Mechanotransduction and the glycocalyx. *J. Int. Med.* **2006**, *259*, 339-350.
 - 16) Dube, D. H.; Bertozzi, C. R. Glycans in cancer and inflammation-potential for therapeutics and diagnostics. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, *4*, 477-488.

-
- 17) Buskas, T.; Ingale, S.; Boons, G.-J. Glycopeptides as versatile tools for glycobiology. *Glycobiol.* **2006**, *16*, 113-136.
- 18) Levene, P. A.; La Forge, F. B. On chondroitin sulfuric acid. *J. Biol. Chem.* **1913**, *15*, 69-79.
- 19) Basalo, I. M.; Chahine, N. O.; Kaplun, M.; Chen, F. H.; Hung, C. T.; Ateshian, G. A. Chondroitin sulfate reduces the friction coefficient of articular cartilage. *J. Biomech.* **2007**, *40*, 1847-1854.
- 20) (a) Moellering, R. C. Jr. Vancomycin: A 50-year Reassessment. *Clin. Infect. Dis.* **2006**, *42*, S3-S4; (b) Levine, D. P. Vancomycin: a history. *Clin. Infect. Dis.* **2006**, *42*, S5-S12.
- 21) (a) Zhang, A. J.; Burgess, K. Total synthesis of vancomycin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *5*, 634-636; (b) Evans, D. A.; Dinsmore, C. J.; Watson, P. S.; Wood, M. R.; Richardson, T. I.; Trotter, B. W.; Katz, J. L. Nonconventional stereochemical issues in the design of the synthesis of the vancomycin antibiotics: challenges imposed by axial nonplanar chiral elements in the heptapeptide aglycons. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2704-2708; (c) Rao, A.; Rama, V. Studies directed on the synthesis of vancomycin and related cyclic peptides. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 391-396.
- 22) (a) Small, P. M.; Chambers, H. F. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1990**, *34*, 1227-1231; (b) Gonzalez, C.; Rubio, M.; Romeo-Vivas, J.; Picazo, J. J. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus*: a comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organism. *Clin. Infect. Dis.* **1999**, *29*, 1171-1177.
- 23) Sapphire, E. O.; Parren, P. W. H.; Pantophlet, R.; Zwick, M. B.; Morris, G. M.; Rudd, P. M.; Dwek, R. A.; Stanfield, R. L.; Burton, D. R.; Wilson, I. A. Crystal structure of a neutralizing human IgG against HIV-1: A template for vaccine design. *Science* **2001**, *293*, 1155-1159.
- 24) (a) Bremer, E. G.; Levery, S. B.; Sonnino, S.; Ghidoni, R.; Canevari, S.; Kannagi, R.; Hakomori, S. Characterization of a glycosphingolipid antigen defined by the

-
- monoclonal antibody MBr1 expressed in normal and neoplastic epithelial cells of human mammary gland. *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 14773-14777; (b) Menard, S.; Tagliabue, E.; Canevari, S.; Fossati, G.; Colnaghi, M. I. Generation of monoclonal antibodies reacting with normal and cancer cells of human breast. *Cancer Res.* **1983**, *43*, 1295-300; (c) Kudryashov, V.; Ragupathi, G.; Kim, I. J.; Breimer, M. E.; Danishefsky, S. J.; Livingston, P. O.; Lloyd, K. O. Characterization of a mouse monoclonal IgG3 antibody to the tumor-associated globo-H structure produced by immunization with a synthetic glycoconjugate. *Glycoconjugate J.* **1998**, *15*, 243-249.
- 25) Costantino, P.; Norelli, F.; Giannozzi, A.; D'Ascenzi, S.; Bartoli, A.; Kaur, S.; Tang, D.; Seid, R.; Viti, S.; Paffetti, R.; Bigio, M.; Pennatini, C.; Averani, G.; Guarnieri, V.; Gallo, E.; Ravenscroft, N.; Lazzeroni, C.; Rappuoli, R.; Ceccarini, C. Size fraction of bacterial capsular polysaccharides for their use in conjugate vaccines. *Vaccine* **1999**, *17*, 1251-1263.
- 26) Davidson, R. N.; den Boer, M.; Ritmeijer, K. Paromomycin. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2009**, *103*, 653-660.
- 27) (a) Ritter, T. K.; Wong, C.-H. Carbohydrate-Based Antibiotics: A new approach to tackling the problem of resistance. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3508-3533; (b) Wong, C.-H.; Bryan, M. C.; Nyffeler, P. T.; Liu, H.; Chapman, E. Synthesis of carbohydrate-based antibiotics. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 179-186.
- 28) Pour des revues sur la synthèse des antibiotiques macrolides, voir: (a) Nicolaou, K. C.; Chen, J. S.; Dalby, S. M. From nature to the laboratory and into the clinic. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2290-2303; (b) Beau, J.-M. Polyene macrolides: stereostructural elucidation and synthetic studies of a few members. *Recent Prog. Chem. Synth. Antibiot.* **1990**, 135-182; (c) Masamune, S. Amphotericin B. Synthesis of its aglycone (amphoteronolide B) and degradation. *Ann. New York Sci.* **1988**, *544*, 168-179.
- 29) Hanessian, S.; Wang, X.; Ersmark, K.; Del Valle, J. R.; Klegraf, E. Total synthesis and structural revision of the presumed aeruginosins 205A and B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4232-4235.

-
- 30) Rodriguez, D.; Luis, C.; Domingo, D.; Carlos, S. Synthesis of the tetracyclic core of anthracycline antibiotics by an intramolecular dehydro Diels-Alder approach. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3119-3121.
- 31) Pour des revues sur la synthèse des calicheamicines, voir: (a) Danishefsky, S. J.; Shair, M. D.; Observation in the chemistry and biology of cyclic enediyne antibiotics: Total syntheses of calicheamicin γ II and dynemicin A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 16-44; (b) Nicolaou, K. C. The battle for calicheamicin γ II. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1377-1385; (c) Nicolaou, K. C.; Smith, A. L.; Yue, E. W. Chemistry and biology of natural and designed enediynes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1993**, *90*, 5881-5888.
- 32) Rees, M. J.; Cutmore, E. A.; Verrall, M. S. Isolation of amphotericin B by liquid ion exchange extraction. *Royal Soc. Chem.* **1994**, *3*, 399-405.
- 33) Jae, H.; Matsuda, H.; Murakami, M.; Yamaguchi, K. Aeruginosins 205A and -B serine protease inhibitory glycopeptides from the cyanobacterium *Oscillatoria agardhii* (NIES-205). *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1810-1813.
- 34) Arcamone, F.; Cassinelli, G.; Fantini, G.; Grein, A.; Orezzi, P.; Pol, C.; Spalla, C. Adriamycin, 14-hydroxydaunomycin, a new antitumor antibiotic from *S. peuceitius var caesius*. *Biotechnol. Bioeng.* **1969**, *11*, 1101-1110.
- 35) Lee, M. D.; Manning, J. K.; Williams, D. R.; Kuck, N. A.; Testa, R. T.; Borders, D. B. Calicheamicins, a novel family of antitumor antibiotics. 3. Isolation, purification and characterization of calicheamicins β 1Br, γ 1Br, α 2I, α 3I, β 1I, γ 1I, and δ 1I. *J. Antibio.* **1989**, *42*, 1070-1087.
- 36) Katzenellenbogen, E.; Kocharova, N. A.; Zatonky, G. V.; Witkowska, D.; Bogulska, M.; Shashkov, A. S.; Gamian, A.; Knirel, Y. A. Structural and serological studies on a new 4-deoxy-D-arabino-hexose-containing O-specific polysaccharide from the lipopolysaccharide of *Citrobacter braakii* PCM 1531 (serogroup 06). *Eur. J. Biochem.* **2003**, *270*, 2732-2738.
- 37) (a) Knirel, Y. A.; Kocharova, N. A.; Bystrova, O. V.; Katzenellenbogen, E.; Gamian, A. Structures and serology of the O-specific polysaccharides of the bacteria of the genus *Citrobacter*. *Arch. Immunol. Exp. Ther.* **2002**, *50*, 379-391;

-
- (b) Gamian, A.; Romanowska, E.; Romanowska, A.; Lugowski, C.; Dabrowski, J.; Trauner, K. *Citrobacter* lipopolysaccharides: structure elucidation of the *O*-specific polysaccharide from strain PCM 1487 by mass spectrometry, one-dimensional and two-dimensional $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy and methylation analysis. *Eur. J. Biochem.* **1985**, *146*, 641-647.
- 38) Exemples de motif 4-désoxy-arabinopyrannoside présent dans les polysaccharides naturels: (a) Romanowska, E.; Romanowska, A.; Dabrowski, J. Hauck, M. Structure determination of the *O*-specific polysaccharides from *Citrobacter* O4- and O27-lipopolysaccharides by methylation analysis and one- and two-dimensional $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy. *FEBS Lett.* **1987**, *211*, 175-178; (b) Romanowska, E.; Romanowska, A.; Lugowski, C.; Katzenellenbogen, E. Structural and serological analysis of *Citrobacter*-O36-specific polysaccharide, the homopolymer of $\beta(1\rightarrow2)$ -linked 4-deoxy-D-arabino-hexopyranosyl units. *Eur. J. Biochem.* **1981**, *121*, 119-123; (c) Keleti, J.; Mayer, H.; Fromme, I.; Lüderritz, O. The identification of 4-deoxy-D-arabino-hexose as a constituent in lipopolysaccharides of four *Citrobacter* species. *Eur. J. Biochem.* **1970**, *16*, 284-288.
- 39) Itoh, T.; Hashimoto, W.; Mikami, B.; Murata, K. Crystal structure of unsaturated glucuronyl hydrolase complexed with substrate. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 29807-29816.
- 40) (a) Linnerborg, M.; Weintraub, A.; Albert, M. J.; Widmalm, G. Depolymerization of the capsular polysaccharide from *Vibrio cholerae* O139 by a lyase associated with the bacteriophage JA1. *Carbohydr. Res.* **2001**, *333*, 263-269; (b) Sjöström, E. *Wood Chemistry Fundamentals and Applications*. Eds.; Elsevier Science & Technology: New York, **1993**, pp 63-70; (c) Malsch, R.; Harenberg, J. Purity of glycosaminoglycan-related compounds using capillary electrophoresis. *Electrophoresis* **1996**, *17*, 401-405; (d) Stutzenberger, F. J.; Jenkins, T. C. Effect of carbon source on growth temperature and fatty-acid composition in *Thermomonospora curvata*. *World. J. Microbiol. Biotechnol.* **1995**, *11*, 621-624;

-
- (e) Merchant, Z. M.; Kim, Y. S.; Rice, K. G.; Linhardt, R. J. Structure of heparin-derived tetrasaccharides. *Biochem. J.* **1985**, *229*, 369-377.
- 41) (a) Isono, K. Nucleoside antibiotics: structure, biological activity, and biosynthesis. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1711-1739; (b) Isono, K. Current progress on nucleoside antibiotics. *Pharmacol. Ther.* **1991**, *52*, 269-286.
- 42) (a) Schumacher, R. W.; Harrigan, B. L.; Davidson, B. S. Kahakamides A and B, new neosidomycin metabolites from a marine-derived actinomycete. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5133-5135; (b) Ito, T.; Ohba, K.; Koyama, M.; Sezaki, M.; Tohyama, H.; Shomura, T.; Fukuyasu, H.; Kazuno, Y.; Niwa, T.; Kojima, M.; Niida, T. A new antiviral antibiotic SF-2140 produced by *Actinomadura*. *J. Antibio.* **1984**, *8*, 931-934; (c) Furuta, R.; Naruto, S.; Tamura, A.; Yokogawa, K. Neosidomycin, a new antibiotic of *Streptomyces*. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *19*, 1701-1704.
- 43) Agard, N. J.; Bertozzi, C. R. Chemical approaches to perturb, profile, and perceive glycans. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 788-797.
- 44) Werz, D. B.; Seeberger, P. H. Carbohydrates as the next frontier in pharmaceutical research. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3194-3206.
- 45) Haines, N.; Irvine, K. D. Glycosylation regulates Notch signaling. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2003**, *4*, 786-797.
- 46) Herrmann, M.; von der Lieth, C. W.; Stehling, P.; Reutter, W.; Pawlita, M. Consequences of a subtle sialic acid modification on the murine polyomavirus receptor. *J. Virol.* **1997**, *71*, 5922-5931.
- 47) Suzuki, Y. Sialobiology of influenza: Molecular mechanism of host range variation of influenza viruses. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, *28*, 399-408.
- 48) Martinez, M. N.; Amidon, G. L. A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption : a review of fundamentals. *J. Clin. Pharmacol.* **2002**, *42*, 620-643.
- 49) Ernst, B.; Magnani, J. L. From carbohydrate leads to glycomimetic drugs. *Nat. Rev.* **2009**, *8*, 661-677.

-
- 50) Von Itzstein, M.; Wu, W.-Y.; Kok, G. B.; Pegg, M. S.; Dyason, J. C.; Jin, B.; Phan, T. V.; Smythe, M. L.; White, H. F.; Oliver, S. W.; Colman, P. M.; Varghese, J. N.; Ryan, M. D.; Woods, J. M. Bethell, R. C.; Hotham, V. J.; Cameron, J. M.; Penn, C. R. Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. *Nature* **1993**, *363*, 418-423.
- 51) Kim, C. U.; Lew, W.; Williams, M. A.; Liu, H.; Zhang, L.; Swaminathan, S.; Bischofberger, N.; Chen, M. S.; Mendel, D. B.; Tai, C. Y.; Laver, W. G.; Stevens, R. C. Influenza neuraminidase inhibitors possessing a novel hydrophobic interaction in the enzyme active site: design, synthesis, and structural analysis of carbocyclic sialic acid analogues with potent anti-influenza activity. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 681-690.
- 52) Trunzer, M.; Faller, B.; Zimmerlin, A. Metabolic soft spot identification and compound optimization in early discovery phases using metasite and LC-MS/MS validation. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 329-335.
- 53) Weinreb, N. J.; Barranger, J. A.; Charrow, J.; Grabowski, G. A.; Manki, H. J.; Mistry, P. Guidance on the use of miglustat for treating patients with type 1 Gaucher disease. *Am. J. Hematol.* **2005**, *80*, 223-239.
- 54) Chen, X.; Zheng, Y.; Shen, Y. Voglibose (Basen, AO-128), one of the most important α -glucosidase inhibitors. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 109-116.
- 55) Campbell, L. K.; Baker, D. E.; Campbell, R. K. Miglitol: assessment of its role in the treatment of patients with diabetes mellitus. *Ann. Pharmacother.* **2000**, *34*, 1291-1301.
- 56) Truscheit, E.; Frommer, W.; Junge, B.; Müller, L.; Schmidt, D. E.; Wingender, W. Chemistry and biochemistry of microbial α -glucosidase inhibitors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 744-761.
- 57) Jeffrey, I.; Weitz, M. D. Low-molecular-weight heparins. *N. Engl. J. Med.* **1997**, *337*, 688-699.
- 58) Ostetag, W.; Roesler, G.; Krieg, C. J.; Kind, J.; Cole, T.; Crozier, T.; Gaedicke, G.; Steinheider, G.; Kluge, N.; Dube, S. Induction of endogenous virus and of

-
- thymidine kinase by bromodeoxyuridine in cell cultures transformed by Friend virus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1974**, *71*, 4980-4985.
- 59) Castagna, A.; Danise, A.; Menzo, S.; Galli, L.; Gianotti, N.; Carini, E.; Boeri, E.; Galli, A.; Cernuschi, M.; Hasson, H.; Clementi, M.; Lazzarin, A. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). *AIDS* **2006**, *20*, 795-803.
- 60) Butlerow, M. A. Formation synthétique d'une substance sucrée, *CR Séances Acad. Sci.* **1861**, *53*, 145-147.
- 61) (a) Fischer, E.; Tafel, J. Synthesis in the sugar group. *Ber.* **1890**, *23*, 2114-2141; (b) Fischer, E.; Tafel, J. Synthetical experiments in the sugar group. *Ber.* **1887**, *20*, 2566-2575.
- 62) (a) Vogel, P.; Robina, I. De novo syntheses of monosaccharides. *Glycosciences*. Vol. 2, Fraser-Reid, B.; Tatsuta, K.; Thiem, J. Eds.; Springer: Berlin, **2001**, pp 1023-1174; (b) Hudlicky, T.; Entwistle, D. A.; Pitzer, K. K.; Thorpe, A. J. Modern methods of monosaccharide synthesis from non-carbohydrate sources. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1195-1220; (c) Schmidt, R. R. De novo synthesis of carbohydrates and related natural products. *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 415-424; (d) Jurczak, J. Total synthesis of amino sugars. In *Prep. Carbohydr. Chem.* Stephen Hanessian, Ed.; Dekker: New York. **1997**, pp 595-614; (e) Zamojski, A. Total synthesis of sugars. *Prep. Carbohydr. Chem.* Stephen Hanessian, Ed.; Dekker: New York. **1997**, pp 615-636; (f) Kirschning, A.; Jesberger, M.; Schoning, K.-U. Concepts for the total synthesis of deoxy sugars. *Synthesis* **2001**, 507-540; (g) Ager, D. J.; East, M. B. The synthesis of carbohydrate derivatives from acyclic precursors. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5683-5765; (h) Ager, D. J.; East, M. B. Methodology to establish 1,2- and 1,3-difunctionality for the synthesis of carbohydrate derivatives. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2803-2894; (i) Fang, J.-M.; Lin, C.-H.; Bradshaw, C. W.; Wong, C.-H. Enzymes in organic synthesis: oxidoreductions. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, *8*, 967-978; (j) Limbach, M. Five at one stroke: Proline and small peptides in the stereoselective de novo synthesis and enantiotopic functionalization of carbohydrates. *Chem. Biodiv.*

-
- 2005**, 2, 825-836; (k) Roush, W. R. Applications of allylboronates in the synthesis of carbohydrates and polyhydroxylated natural products. *Trends in synthetic carbohydrate chemistry*. Ed.; American Chemical society 386: Washington DC, **1989**, pp 242-277.
- 63) Hanessian, S. Deoxy sugars. *Adv. Carbohydr. Chem.* **1966**, 21, 143-207.
- 64) (a) De Lederkremer, R. M.; Marino, C. Deoxy sugars: Occurrence and synthesis. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2007**, 61, 143-216; (b) Kirschning, A.; Jesberg, M.; Schoning, K.-U. Concepts for the total synthesis of deoxy sugars. *Synthesis* **2001**, 4, 507-540; (c) Zamojski, A.; Banaszek, A.; Gryniewicz, G. The synthesis of sugars from non-carbohydrate substrates. *Adv. Carb. Chem. Biochem.* **1982**, 40, 1-129; (c) McGarvey, G. J.; Kimura, M.; Oh, T.; Williams, M. J. Acyclic stereoselective synthesis of carbohydrates. *J. Carbohydr. Chem.* **1984**, 3, 125-188.
- 65) Total synthesis of natural products: The chiron approach. Stephen Hanessian, Ed.; Pergamon Press: New-York, **1983**.
- 66) Garegg, P. J.; Hultberg, H. A novel, reductive ring-opening of carbohydrate benzylidene acetals, with unusual regioselectivity. *Carbohydr. Res.* **1981**, 93, C10-C11.
- 67) Street, I. P.; Armstrong, C. R.; Withers, S. G. Hydrogen bonding and specificity. Fluorodeoxy sugars as probes of hydrogen bonding in the glycogen phosphorylase-glucose complex. *Biochem.* **1986**, 25, 6021-6027.
- 68) Lindhorst, T. K.; Braun, C.; Withers, S. G. Syntheses of 4'-deoxy- α -maltosyl fluoride and 4''-deoxy- α -maltotriosyl fluoride as probes of α -glucanotransferase mechanism. *Carbohydr. Res.* **1995**, 268, 93-106.
- 69) Kisilevsky, R.; Szarek, W. A.; Ancsin, J. B.; Elimova, E.; Marone, S.; Bhat, S.; Berkin, A. Inhibition of amyloid A amyloidogenesis *in vivo* and in tissue culture by 4-deoxy analogues of peracetylated 2-acetamido-2-deoxy- α - and β -D-glucose. *Am. J. Path.* **2004**, 164, 2127-2137.
- 70) Rissé, S.; Roger, P.; Monneret, C. A new synthesis of methyl 3-amino-3,4-dideoxy-D-xylo-hexopyranoside. *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, 12, 1105-1115.

-
- 71) Goodman, L.; Barette, E.-P. Convenient and stereospecific synthesis of deoxy sugars. Reductive displacement of trifluoromethanesulfonates. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 176-178.
- 72) Krohn, K.; Shuklov, I. Two efficient syntheses of protected 4-deoxy-D-lyxo-hexose (4-Desoxy-D-mannose). *J. Carbohydr. Chem.* **2006**, *25*, 331-343.
- 73) Czernecki, S.; Horns, S.; Valéry, J.-M. Nucleophilic substitution versus radical reaction for carbonates deoxygenation: application at C-4 of methyl- α -D-glucopyranoside derivatives. *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, *14*, 157-163.
- 74) Gero, S. D.; Guthrie, R. D. A simple synthesis of methyl 4-deoxy- α -D-xylo-hexopyranoside ("Methyl 4-deoxy- α -D-glucoside") 2,3,6-triacetate. *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1761.
- 75) Berkin, A.; Szarek, M. A.; Plenkiewicz, J.; Szarek, W. A.; Kisilevsky, R. Synthesis of 4-deoxy analogues of 2-acetamido-2-deoxy-D-glucose and 2-acetamido-2-deoxy-D-xylose and their effects on glyconjugate biosynthesis. *Carbohydr. Res.* **2000**, *325*, 30-45.
- 76) Glaudemans, C. P. J.; Petrakova, E. Synthesis of the methyl α -glycoside of some isomalto-oligosaccharides specifically deoxygenated at position C-4. *Carbohydr. Res.* **1995**, *279*, 133-150.
- 77) Berkin, A.; Szarek, W. A.; Kisilevsky, R. Synthesis and biological evaluation of a radiolabeled analog of methyl 2-acetamido-2,4-dideoxy- β -D-xylo-hexopyranoside directed towards influencing cellular glycosaminoglycan biosynthesis. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 37-44.
- 78) Mulard, L. A.; Kovac, P.; Glaudemans, C. P. J. Synthesis of methyl *O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- α -D-galactopyranosides specifically deoxygenated at position 3, 4 or 6 of the galactose residue. *Carbohydr. Res.* **1994**, *251*, 213-232.
- 79) Barton, D. H. R.; Subramanian, R. Reactions of relevance to the chemistry of aminoglycoside antibiotics. Part 7. Conversion of thiocarbonates into deoxy-sugars. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1718-1723.
- 80) Rasmussen, J. R. Synthesis of 4-deoxy-D-lyxo-hexose. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2725-2727.

-
- 81) (a) Cerny, M.; Pacak, J.; Stanek, J. Jr. 4-Deoxy-D-glucose and 4-deoxy-D-altrose. *Chem. Ind.* **1961**, 945-946; (b) Cerny, M.; Pacak, J.; Stanek, J. Jr. Deoxy sugars. III. Reactions of 1,6:3,4-dianhydro-2-*O-p*-tolylsulfonyl- β -D-galactopyranose. Preparation of 4-deoxy-D-*xylo*-hexose ("4-deoxy-D-glucose") and 4-deoxy-D-arabinohexose ("4-deoxy-D-altrose") *Collection Czech. Chem. Commun.* **1962**, 94-104.
- 82) Cerny, M.; Stanek, J.; Pacak, J. Syntheses with anhydro sugars. VII. Deoxy sugars. 4. Preparation of 4-deoxy-D-ribo-hexose (4-deoxy-D-allose), 4-deoxy-D-lyxo-hexose (4-deoxy-D-mannose), and their 1,6-anhydro derivatives. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1969**, 1750-1764.
- 83) Cerny, M.; Stanek, J. Jr. 1,6-anhydro derivatives of aldohexoses. *Adv. Carbohydr. Chem.* **1977**, *34*, 23-177.
- 84) (a) Ward, P. F. V.; Kent, P. W. 4-Deoxy-L-ribose. *Nature* **1952**, *29*, 936; (b) Hedgley, E. J.; Overend, W. G.; Rennie, R. A. C. Structure and reactivity of anhydro *O* sugar. V. 3-Deoxy-D-ribo-hexopyranose and 4-deoxy-D-*xylo*-hexopyranose. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4701-4711; (c) Hedgley, E. J.; Mereaz, O.; Overend, W. G.; Rennie, R. A. C. 4- and 5-deoxy-D-glucose. *Chem. Ind.* **1960**, 938-939; (d) Okada, M.; Banno, A.; Sumitomo, H. Chemical synthesis of 4-deoxy-(1 \rightarrow 6)- α -D-*xylo*-hexopyranan and 3,4-dideoxy-(1 \rightarrow 6)- α -D-*erythro*-hexopyranan. *Carbohydr. Res.* **1992**, *226*, 345-352; (e) Trnka, T.; Budesinsky, M.; Cerny, M. Improved preparation of 1,6-anhydro-4-deoxy-2-*O-p*-toluenesulphonyl- β -D-*xylo*-hexopyranose and its D-[4-²H]gluco-analogue from 1,6:3,4-dianhydro-2-*O-p*-toluenesulphonyl- β -D-galactopyranose. *Carbohydr. Res.* **1994**, *259*, 131-134.
- 85) Rauter, A. P.; Fernandes, A. C.; Czernecki, S.; Valery, J.-M. Deoxygenation at C-4 and stereospecific branched-chain construction at C-3 of a methyl hexopyranuloside. Synthetic approach to the amipurimycin sugar moiety. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3594-3598.

-
- 86) Xue, J.; Wu, J.; Guo, Z. A new reaction for the direct conversion of 4-azido-4-deoxy-D-galactoside into a 4-deoxy-D-erythro-hexos-3-ulose. *Org Lett.* **2004**, *6*, 1365-1368.
- 87) Stanford, D.; Stachulski, V. Convenient syntheses of deoxypyranose sugars from glucuronolactone. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2361-2364.
- 88) (a) Servi, S. Baker's yeast as a reagent in organic synthesis. *Synthesis* **1990**, 1-25; (b) Csuk, R.; Glaenger, B. I. Baker's yeast mediated transformations in organic chemistry. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 49-97.
- 89) (a) Wong, C.-H.; Drucekhammer, D. G.; Durrwachter, J. R.; Lacher, B.; Chauvert, C. J.; Wang, Y.-F.; Sweers, H. M.; Smith, G. L.; Yang, J.-S.; Henner, W. J. Enzyme-catalyzed synthesis of carbohydrates. *Trends in synthetic carbohydrate chemistry*. Horton, D.; Hawkins, L. D.; McGarvey, G. J. Eds.; Advances in Chemistry Series 386; American Chemical Society: Washington DC, **1989**, pp 317-335; (b) Toone, E. J.; Simon, E. S.; Bednarski, M. D.; Whitesides, G. M. Enzyme-catalyzed synthesis of carbohydrates. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5365-5422.
- 90) (a) He, X.; Liu, H.-W. Mechanism of enzymatic C-O bond cleavages in deoxyhexose biosynthesis. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 590-597; (b) Johnson, D. A.; Liu, H.-W. A mechanistic analysis of C-O bond cleavage events with a comparison to 3,6-dideoxysugar formation. *The biology-chemistry interface: A tribute to Koji Nakanishi*. Cooper, R.; Snyder, J. D. Eds.; Marcel Dekker: New York, **1999**, pp 351-396; (c) Johnson, D. A.; Liu, H.-W. Deoxysugars: occurrence, genetics, and mechanism of biosynthesis. *Comprehensive Natural Product Chemistry*. Nakanishi, B. D.; Meth-Cohn, O. Eds.; Elsevier: Amsterdam, **1999**, pp 311-365; (d) Hallis, T. M.; Liu, H.-W. Learning nature's strategies for making deoxy sugars: pathways, mechanism, and combinatorial applications. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 579-588; (e) He, X.; Agnihotri, G.; Liu, H.-W. Novel enzymatic mechanism in carbohydrate metabolism. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4615-4661; (f) He, X.; Liu, H.-W. Formation of unusual sugars: mechanistic studies and biosynthetic applications. *Annu. Rev.*

-
- Biochem.* **2002**, *71*, 701-754; (g) Trefzer, A.; Salas, J. A.; Bechthold, A. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 283-299.
- 91) Thibodeaux, C. J.; Melançon III, C. E.; Liu, H.-W. Natural-product sugar biosynthesis and enzymatic glycodiversification. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9814-9859.
- 92) (a) Haylock, C. H.; Slessor, K. N. Synthesis and kinase phosphorylation of 4-deoxy-D-threo-hexulose. *Can. J. Biochem.* **1973**, *51*, 969-971; (b) Kucar, S.; Zemek, J.; Zamocky, J. Transformation of 4-deoxysaccharides in alkaline medium. *J. Chem. Zvesti.* **1982**, *36*, 241-244.
- 93) (a) Guérard, C.; Alphand, V.; Archelas, A.; Demuynck, C.; Hecquet, L.; Furstoss, R.; Bolte, J. Transketolase-mediated synthesis of 4-deoxy-D-fructose 6-phosphate by epoxide hydrolase-catalysed resolution of 1,1-didethoxy-3,4-epoxybutane. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3399-3402; (b) André, C.; Guérard, C.; Hecquet, L.; Demuynck, C.; Bolte, J. Fructose-1,6-bisphosphate aldolase and transketolase: complementary tools for the de novo syntheses of monosaccharides and analogs. *J. Mol. Catal. B* **1998**, *5*, 113-118.
- 94) Miura, T.; Kajimoto, T. Application of L-threonine aldolase-catalyzed reaction to the preparation of protected 3*R*,5*R*-dihydroxy-L-homoproline as a mimetic of idulonic acid. *Chirality* **2001**, *13*, 577-580.
- 95) Fronza, G.; Fuganti, C.; Grasselli, P.; Servi, S. Bakers' yeast mediated synthesis of 4-deoxy-D-lyxo-hexopyranose (4-deoxy-D-mannose). *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2086-2089.
- 96) Jones, J. B. Esterase in organic synthesis : present and future. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1445-1448.
- 97) Pellissier, H. Asymmetric hetero-Diels-Alder reactions of carbonyl compounds. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2839-2877.
- 98) Danishefsky, S. D.; DeNinno, M. P. Totally synthetic routes to higher monosaccharides. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1987**, *26*, 15-23.

-
- 99) Danishefsky, S. J.; Webb II, R. R. Lewis acid catalyzed cyclocondensations of formaldehyde with activated dienes. A direct route to pyranosidal pentoses. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1955-1958.
- 100) Danishefsky, S. J.; Maring, C. J. A new approach to the synthesis of hexoses: An entry to (±)-Fucose and (±)-daunosamine. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1269-1274.
- 101) Danishefsky, S. J.; DeNinno, M. P. The total synthesis of (±)-*N*-acetylneuraminic acid (NANA): A remarkable hydroxylation of a (*Z*)-enoate. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2615-2617.
- 102) Larson, E. R.; Danishefsky, S. J. A totally synthetic route to lincosamine. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *105*, 6715-6716.
- 103) Danishefsky, S. J.; Pearson, W.; Segmuller, B. E. Total synthesis of (±)-3-deoxy-D-manno-2-octulopyranosate (KDO). *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1280-1285.
- 104) (a) Danishefsky, S. J.; Kerwin, J. F. Jr.; Kobayashi, S. Lewis acid catalyzed cyclocondensations of functionalized dienes with aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 358-360; (b) Danishefsky, S. J.; Kato, N.; Askin, D.; Kerwin, J. F. Jr. Stereochemical consequences of the Lewis acid catalyzed cyclocondensation of oxygenated dienes with aldehydes. A rapid and stereoselective entry to various natural products derived from propionate. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 360-362; (c) Danishefsky, S. J.; Kerwin, J. F. Jr. A simple synthesis of *dl*-Chalcosene. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1597-1598.
- 105) (a) Kubler, D. G. The chemistry of α,β -unsaturated ethers. V. Diels-Alder reaction of paraformaldehyde and 1-alkoxy-1,3-alkadienes. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1435-1436; (b) Konowal, A.; Jurczak, J.; Zamojski, A. Diels-Alder condensation of 1-alkoxybutadienes with glyoxalic and mesoxalic acids esters. *Rocz. Chem.* **1968**, *42*, 2045-2059; (c) Shavrygina, O. A.; Makin, S. M. Chemistry of unsaturated ethers. XXIII. Diels-Alder reaction of 1-alkoxy-1,3-butadienes with aldehydes. *Zh. Org. Khim.* **1966**, *2*, 1354-1357; (d) Shavrygina, O. A.; Jablonovskaya, S. D.; Makin, S. M. Chemistry of unsaturated ethers. XXIV.

-
- Synthesis and hydrolysis of 2-alkoxy- Δ^3 -dihydropyrans. *Zh. Org. Khim.* **1969**, *5*, 775-778.
- 106) Zamojski, A.; Konowal, A.; Jurcak, J. 2-alkoxy 5,6-dihydro- α -pyrans for monosaccharide synthesis. I. Stereochemistry of glyoxylic acid ester addition to trans-1-methoxy-1,3-butadiene. *Rocz. Chem.* **1970**, *44*, 1981-1986.
- 107) (a) Banaszek, A.; Zamojski, A. Derivatives of 2-alkoxy-5,6-dihydro- α -pyran as substrate in the synthesis of monosaccharides. V. Direction of oxirane ring opening in methyl 2,3-anhydro-4,6-dideoxy- α -DL-*lyxo*- and *ribo*-hexopyranosides. *Rocz. Chem.* **1971**, *45*, 391-403; (b) Konowal, A.; Zamojski, A. Derivatives of 2-alkoxy-5,6-dihydro- α -pyran as substrates in the synthesis of monosaccharides. VI. Synthesis of four diastereomeric methyl 4-deoxy-DL-hexopyranosides. *Rocz. Chem.* **1971**, *45*, 859-868; (c) Srivastava, R. M.; Brown, R. K. Total synthesis of 4-*O*-methyl-DL-*lyxose* and 4-deoxy-DL-ribose. Further evidence of the stereoselective hydroxylation of double bonds by osmic acid. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 1339-1342; (d) Murray, T. P.; Singh, U. P.; Brown, R. K. Total synthesis of several monodeoxy and dideoxy-DL-hexopyranoses from 6,8-dioxabicyclo[3.1.2]oct-2-ene and 6,8-dioxabicyclo[3.1.2]oct-3-ene. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 2132-2138.
- 108) Konowal, A.; Jurczak, J.; Zamojski, A. Resolution and absolute configuration of trans (+)- and (-)-6-hydroxymethyl-2-methoxy-5,6-dihydro-2*H*-pyrans, substrates for total synthesis of monosaccharides. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2957-2959.
- 109) (a) Jurczak, J.; Zamojski, A. Condensation of 1-alkoxy-1,3-butadienes with optically active glyoxylic acid esters. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 1505-1515. (b) Angerbauer, R.; Schmidt, R. R. Synthesis and glycosidation reactions of acetylated racemic pseudoglycals. *Carbohydr. Res.* **1981**, *89*, 193-201; (c) David, S.; Lubineau, A.; Vatele, J.-M. Synthesis of oligosaccharides by cycloaddition. Part II. Free and protected *O*-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 3)-D-glucose with the α -D-*allo*-, α -D-*altro*, α -L-*altro*, β -L-*altro*- and α -D-galacto-configurations. *J. Chem. Soc.* **1976**, 1831-1837; (d) David, S.; Eustache, J. Synthesis of unsymmetrical 1,4-

-
- diethers of butadiene. A ready access to normal and ether-type disaccharides with the β -*gulo*-configuration. *J. Chem. Soc.* **1979**, 2230-2234.
- 110) (a) Bauer, T.; Chapuis, C.; Kozak, J.; Jurczak, J. Asymmetric Diels-Alder reaction of 1-methoxybuta-1,3-diene with (2*R*)-*N*-glyoxyloylbornane-10,2-sultam. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 482-486; (b) Bauer, T.; Chapuis, C.; Jezewski, A.; Kozak, J.; Jurczak, J. Stereochemical course of the [4+2] cycloaddition of 1-methoxybuta-1,3-diene to *N*-glyoxyloyl-(2*R*)-bornane-10,2-sultam. The formal synthesis of compactin and mevinolin. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1391-1404.
- 111) Oppolzer, W.; Chapuis, C.; Bernardinelli, G. Camphor-derived *N*-acryloyl and *N*-crotonyl sultams: practical activated dienophiles in asymmetric Diels-Alder reactions. *Helv. Chim. Acta.* **1984**, *67*, 1397-1401.
- 112) (a) Jorgensen, K. A. Catalytic asymmetric hetero-Diels-Alder reactions of carbonyl compounds and imines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558-3588; (b) Marco, A. J.; Carda, M.; Murga, J.; Falomir, E. Stereoselective syntheses of naturally occurring 5,6-dihydropyran-2-ones. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2929-2958.
- 113) Schaus, S. E.; Branalt, J.; Jacobsen, E. N. Asymmetric hetero-Diels-Alder reactions catalyzed by chiral (salen) chromium(III) complexes. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 403-405.
- 114) Joly, G. D.; Jacobsen, E. N. Catalyst-controlled diastereoselective hetero-Diels-Alder reactions. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1795-1798.
- 115) Berkessel, A.; Ertürk, E.; Laporte, C. Chiral chromium(III) porphyrins as highly enantioselective catalyst for hetero-Diels-Alder reactions between aldehydes and dienes. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 223-228.
- 116) Berkessel, A.; Vogl, N. DIANANE-Cr(III)-salen complexes as highly enantioselective catalyst for hetero-Diels-Alder reactions of aldehydes with dienes. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5029-5035.
- 117) (a) Doyle, M. P.; Phillips, I. M.; Hu, W. A new class of chiral Lewis acid catalysts for highly enantioselective hetero-Diels-Alder reactions: exceptionally high turnover from dirhodium(II) carboxamidates. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5366-

-
- 5367; (b) Doyle, M. P.; Colyer, J. Steric balance within chiral dirhodium(II) carboxamidate catalysts enhances stereoselectivity. *J. Mol. Catal. A* **2003**, *196*, 93-100; (c) Doyle, M. P.; Morgan, J. P.; Fettinger, J. C.; Zavalij, P. Y.; Colyer, J. T.; Timmons, D. J.; Carducci, M. D. "Matched/mismatched" diastereomeric dirhodium(II) carboxamidate catalysts pairs. Structure-selectivity correlations in diazo and hetero-Diels-Alder reactions. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5291-5301.
- 118) (a) Wang, Y.; Wolf, J.; Zavalij, P.; Doyle, M. P. Cationic chiral dirhodium carboxamidates are activated for Lewis acid catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1439-1442; (b) Valenzuela, M.; Doyle, M. P.; Hedberg, C.; Hu, W. Holmstrom, A. Influence of the diene in the hetero-Diels-Alder reaction catalyzed by dirhodium(II) carboxamidates. *Synlett* **2004**, 2425-2428.
- 119) Anada, M.; Washio, T.; Shimada, N.; Kitagaki, S.; Nakajima, M.; Shiro, M.; Hashimoto, S. Cycloadditions: A new dirhodium(II) carboxamidate complex as a chiral Lewis acid catalyst for enantioselective hetero-Diels-Alder reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2665-2668.
- 120) Motoyama, Y.; Mikami, K. Asymmetric catalysis of Diels-Alder cycloaddition by a β -amino alcohol derived boron complex: reasonable transition-state assembly for one-directional diene approach. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1563-1564.
- 121) Du, H.; Zhang, X.; Wang, Z.; Bao, H.; You, T.; Ding, K. BINOLate-magnesium catalyst for enantioselective hetero-Diels-Alder reaction of Danishefsky's diene with aldehydes. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *13*, 2248-2254.
- 122) Keck, G. E.; Li, X.-Y.; Krishnamurthy, D. Catalytic enantioselective synthesis of dihydropyrones via formal hetero Diels-Alder reactions of "Danishefsky's diene" with aldehydes. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5998-5999.
- 123) (a) Furuno, H.; Hanamoto, T.; Sugimoto, Y.; Inanaga, J. Remarkably high asymmetric amplification in the chiral lanthanide complex-catalyzed hetero-Diels-Alder reaction: First example of the nonlinear effect in ML₃ system. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 49-52; (b) Furuno, H.; Kambara, T.; Tanaka, Y.; Hanamoto, T.; Kagawa, T.; Inanaga, J. Highly enantioselective homogenous catalytic of chiral rare earth

-
- phosphates in the hetero-Diels-Alder reaction. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6129-6132; (c) Furuno, H.; Hayano, T.; Kambara, T.; Sugimoto, Y.; Hanamoto, T.; Tanaka, Y.; Jin, Y. Z.; Kagawa, T.; Inanaga, J. Chiral rare earth organophosphates as homogenous Lewis acid catalyst for the highly enantioselective hetero-Diels-Alder reactions. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10509-10523.
- 124) Hayano, T.; Sakaguchi, T.; Furuno, H.; Ohba, M.; Okawa, H.; Inanaga, J. Novel cerium(III)-(R)-BNP complex as a storable chiral Lewis acid catalyst for the enantioselective hetero-Diels-Alder reaction. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 608-609.
- 125) (a) Evans, D. A.; Barnes, D. M.; Johnson, J. S.; Lectka, T.; von Matt, P.; Miller, S. J.; Norcross, R. D.; Shaughnessy, E. A.; Campos, K. R. Bis(oxazoline) and bis(oxazoliny)pyridine copper complexes as enantioselective Diels-Alder catalysts: reaction scope and synthetic applications. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582-7594; (b) Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T.; von Matt, P. Chiral bis(oxazoline)copper(II) complexes as Lewis acid catalysts for the enantioselective Diels-Alder reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559-7573.
- 126) Johannsen, M.; Joergensen, K. A. Asymmetric hetero Diels-Alder reactions and ene reactions catalyzed by chiral copper(II) complexes. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5757-5762.
- 127) Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Capiello, J.; Krishnan, K. Asymmetric hetero Diels-Alder reactions of Danishefsky's diene and glyoxylate esters catalyzed by chiral bisoxazoline derived catalysts. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2165-2168.
- 128) Qian, C. Wang, L. Asymmetric hetero-Diels-Alder reaction of glyoxylate esters and Danishefsky's diene catalyzed by chiral bis(oxazoline)-lanthanide complexes. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2203-2206.
- 129) (a) Malinowska, M.; Kwiatkowski, P.; Jurczak, J. The enantioselective high-pressure Diels-Alder reaction of 1-methoxy-1,3-butadiene with tert-butyltrimethylsilyloxyacetaldehyde catalyzed by (salen)Co(II) and (salen)Cr(III)Cl complexes. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7693-7696; (b) Kwiatkowski, P.; Chaladaj, W.; Malinowska, M.; Asztemborska, M.; Jurczak, J.

-
- The high-pressure [4+2] cycloaddition of 1-methoxy-1,3-butadiene to the glycoaldehyde-derived heterodienophiles, catalyzed by chiral metallo-salen complexes. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2959-2964; (c) Malinowska, M.; Salanski, P.; Caille, J.-C.; Jurczak, J. The high-pressure [4+2] cycloaddition of activated 1,3-dienes to nonactivated heterodienophiles derived from glycoaldehyde. *Synthesis* **2002**, *18*, 2707-2710; (d) Kwiatkowski, P.; Asztemborska, M.; Jurczak, J. The anantioselective Diels-Alder reaction of 1-methoxybuta-1,3-diene with *n*-butyl glyoxylate catalyzed by the (salen)Cr(III)Cl and Co(II) complexes. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3189-3194.
- 130) Kwiatkowski, P.; Asztemborska, M.; Jurczak, J. The enantioselective Diels-Alder reaction of 1-methoxybuta-1,3-diene with *n*-butyl glyoxylate catalyzed by Jacobsen's chromium complexes. *Synlett* **2004**, *10*, 1755-1758.
- 131) Gademann, K.; Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. Highly enantioselective inverse-electron-demand hetero-Diels-Alder reactions of α,β -unsaturated aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3059-3061.
- 132) Dossetter, A. G.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. Highly enantio- and diastereoselective hetero-Diels-Alder reactions catalyzed by new chiral tridentate chromium(III) catalyst. *Angew Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2398-2400.
- 133) Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N.; Grabwski, E. J. J.; Kubryk, M. An efficient highly diastereo- and enantioselective hetero-Diels-Alder catalyst. Preparation of (2*S*,6*R*)-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methoxy-2,5-dihydropyran. *Org. Synth.* **2005**, *82*, 34-42.
- 134) Quitschalle, M.; Christmann, M.; Bhatt, U.; Kalesse, M. Synthesis of unsaturated lactone moieties by asymmetric hetero-Diels-Alder reactions with binaphthol-titane complexes. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1263-1265.
- 135) Boger, D. L.; Robarge, K. D. A divergent de novo synthesis of carbohydrates based on an accelerated inverse electron demand Diels-Alder reaction of 1-oxa-1,3-butadienes. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5793-5796.

-
- 136) Tietze, L. F.; Hartfiel, U. Hetero-Diels-Alder reaction of substituted 1-oxabutadienes and 2-ethoxyvinylacetate. An entry to various natural occurring carbohydrates. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1697-1700.
- 137) (a) Tietze, L. F.; Schneider, C.; Grote, A. Stereodivergent hetero-Diels-Alder reactions of chiral 1-oxa-1,3-butadienes through a conformational switch induced by Lewis acids. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 139-149; (b) Tietze, L. F.; Schneider, C. Montenbrunck, A. Asymmetric 1,6-induction in hetero-Diels-Alder reactions of chiral oxabutadienes for a *de novo* synthesis of enantiomerically pure carbohydrates: Lewis acid dependent reversal of facial selectivity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 980-982.
- 138) (a) Audrain, H.; Thorhauge, J.; Hazell, R. G.; Jorgensen, K. A. A novel catalytic and highly enantioselective approach for the synthesis of optically active carbohydrate derivatives. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4487-4497; (b) Zhuang, W.; Thorhauge, J.; Jorgensen, K. A. Synthesis of optically active amino sugars derivatives using catalytic enantioselective hetero-Diels-Alder reactions. *J. Chem Soc., Chem. Commun.* **2000**, 459-460.
- 139) (a) Evans, D. A.; Johnson, J. S.; Olhava, E. J. Enantioselective synthesis of dihydropyrans. Catalysis of hetero Diels-Alder reactions by bis(oxazoline) copper(II) complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1635-1649; (b) Johnson, J. S.; Evans, D. A. Chiral bis(oxazoline) copper(II) complexes: Versatile catalyst for enantioselective cycloaddition, aldol, Michael, and carbonyl ene reactions. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325-335.
- 140) Fattori, D.; de Guchteneere, E.; Vogel, P. The electron-releasing homoconjugated carbonyl group, application to the total syntheses of 3-deoxy-, 4-deoxy-hexose, lividosamine and derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7415-7418.
- 141) Vieira, E.; Vogel, P. The preparation of optically pure 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-ene derivatives. The CD spectrum of (+)-(1R)-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-one. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1865-1871.

-
- 142) Caputo, R.; De Nisco, M.; Festa, P.; Guaragna, A.; Palumbo, G.; Pedatella, S. Synthesis of 4-deoxy-L-(and D-) hexoses from chiral noncarbohydrate building blocks. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7033-7037.
- 143) (a) Caputo, C.; Guaragna, A.; Palumbo, G.; Pedatella, S. A new and versatile allylic alcohol anion and acyl β -anion equivalent for three-carbon homologations. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9369-9371; (b) Caputo, R.; Guaragna, A.; Palumbo, G.; Pedatella, S.; Solla, F. Mild stereoselective synthesis of fully protected 1,6-dioxaspiro[4.5]dec-3-ene derivatives of sugar. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 534-536.
- 144) (a) D'Alonza, D.; Guaragna, A.; Napolitano, C.; Palumbo, G. Rapid access to 1,6-anhydro- β -L-hexopyranose derivatives via domino reaction: Synthesis of L-allose and L-glucose. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5636-5639; (b) Guaragna, A.; Napolitano, C.; D'Alonza, D.; Pedatella, S.; Palumbo, G. A versatile route to L-hexoses: synthesis of L-mannose and L-altrose. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4863-4866.
- 145) (a) Ahmed, M. Md.; Berry, B. P.; Hunter, T. J.; Tomcik, D. J.; O'Doherty, G. A. *De novo* enantioselective syntheses of galacto-sugar and deoxy sugars via the iterative dihydroxylation of dienoate. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 745-748; (b) Ahmed, M. MD.; O'Doherty, G. A. *De novo* asymmetric syntheses of C-4-substituted sugars via an iterative dihydroxylation strategy. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1505-1521.
- 146) Sharpless, B. K.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. The osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation: a new ligand and a process improvement. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771.
- 147) (a) Levy, D. E.; Tang, C. The chemistry of C-glycosides. *Tetrahedron Organic Chemistry Series*, Baldwin, J. E., Ed.; Elsevier Science: New York, **1995**; (b) Giese, B.; Zeitz, H.-G. C-Glycosyl compounds from free radical reactions. In *Prep. Carbohydr. Chem.* Stephen Hanessian, Ed.; Dekker: New York, **1997**, pp 507-525; (c) Suzuki, K.; Matsumoto, T. Synthesis of Glycosylarenes. *Prep. Carbohydr. Chem.* Stephen Hanessian, Ed. Dekker: New York, **1997**, pp 527-544; (d) Postema, M. H. D. Recent developments in the synthesis of C-glycosides. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8545-8599; (e) Du, Y.; Linhardt, R. J. Recent advances in

-
- stereoselective *C*-glycoside synthesis. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9913-9959; (f) Nicotra, F. Synthesis of *C*-glycosides of biological interest. *Topics Curr. Chem.* **1997**, *187*, 55-83; (g) Postema, M. H. D. *C*-Glycoside synthesis; CRC press: Boca Raton, **1995**, 400 p.; (h) Beau, J.-M.; Gollagher, T. Nucleophilic *C*-glycosyl donors for *C*-glycoside synthesis. *Topics Curr. Chem.* **1997**, *187*, 1-54.
- 148) (a) Kishi, Y. Preferred solution conformation of marine natural product palytoxin and *C*-glycosides and their parent glycosides. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 771-778; (b) Wang, Y.; Goekjian, P. G.; Ryckman, D. M.; Miller, W. H.; Babirad, S. A.; Kishi, Y. Preferred conformation of *C*-glycosides. 9. Conformation analysis of 1,4-linked carbon disaccharides. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 482-489; (c) Wu, T.-C.; Goekjian, P. G.; Kishi, Y. Preferred conformation of *C*-glycoside. 1. Conformational similarity of glycosides and corresponding *C*-glycosides. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4819-4823; (c) Goekjian, P. G.; Wu, T.-C.; Kishi, Y. Preferred conformation of *C*-glycosides. 6. Conformational similarity of glycosides and corresponding *C*-glycosides. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6412-6422; (e) Wang, Y.; Goekjian, P. G.; Ryckman, D. M.; Kishi, Y. Preferred conformation of *C*-glycosides. 4. Important of 1,3-diaxial-like interactions around the nonglycosidic bond: prediction and experimental proof. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4151-4153; (f) Haneda, T.; Goekjian, P. G.; Kim, S. H.; Kishi, Y. Preferred conformation of *C*-glycosides. 10. Synthesis and conformational analysis of carbon trisaccharides. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 490-498.
- 149) (a) Nishimura, H.; Mayama, M.; Komatsu, Y.; Kato, H.; Shimaoka, N.; Tanaka, Y. Showdomycin, new antibiotic from a *Streptomyces*. *J. Antibiot.* **1964**, *17*, 148-155; (b) Nakagawa, Y.; Kano, H.; Tsukuda, Y.; Koyama, H. Structure of a new class of *C*-nucleoside antibiotic, showdomycin. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *42*, 4105-4109; (c) Darnall, K. R.; Townsend, L. B.; Robins, R. K. Structure of showdomycin, a novel carbon-linked nucleoside antibiotic related to uridine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1967**, *57*, 548-553; (d) Daves, Jr. G. D.; Cheng, C. C. The chemistry and biochemistry of *C*-nucleosides. *Prog. Med. Chem.* **1976**, *13*, 303-349.

-
- 150) Moore, R. E.; Scheuer, P. J. Palytoxin: A new marine toxin from Coelenterate. *Science* **1971**, *172*, 495-498.
- 151) Postema, M. H. D.; Piper, J. L.; Betts, R. L. Synthesis of stable carbohydrate mimetics as potential glycotherapeutics. *Synlett* **2005**, 1345-1358.
- 152) Gervay, J.; Hadd, M. J. Anionic additions to glycosyl iodides: Highly stereoselective syntheses of β C-, N-, O-glycosides. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6961-6967.
- 153) Gomez, A. M.; Casillas, M.; Valverde, S.; Lopez, J. C. Expedient entry to C-alkyl and C-aryl pyranoid glycals: reaction of anomeric glycosyl chlorides with organolithiums. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2357-2358; (b) Hosomi, A.; Sakata, Y.; Sakurai, H. Chemistry of organosilicons. 194. Highly stereoselective C-allylation of glycopyranosides with allylsilanes catalyzed by silyl triflate or iodosilane. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2383-2386; (c) Allevi, P.; Anastasia, M.; Ciuffreda, P.; Fiecchi, A.; Scala, A. C-Glucopyranosyl derivatives from readily available 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl chloride. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 101-102.
- 154) (a) Hanessian, S.; Pernet, A. G. Carbanions in carbohydrate chemistry. Synthesis of C-glycosyl malonates. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 1266-1279; (b) Uchiyama, T.; Vassilev, V. P.; Kajimoto, T.; Wong, W.; Huang, H.; Lin, C. C.; Wong, C.-H. Design and synthesis of sialyl Lewis X mimetics. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5395-5396; (c) Uchiyama, T.; Woltering, T. J.; Wong, W.; Lin, C.-C.; Kajimoto, T.; Takebayashi, M.; Weitz-Schmidt, G.; Asakura, T.; Noda, M.; Wong, C.-H. Design and synthesis of C-linked fucosides as inhibitors of E-selectin. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1149-1165; (d) Wong, M. F.; Weiss, K. L.; Curley, R. W. Recent improvements towards the synthesis of the C-glucuronosyl cancer chemopreventive (β -D-glucopyranosyluronate)-4-retinamidophenylmethane. *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, *15*, 763-768; (e) Leteux, C.; Veyrieres, A. Synthesis of α -C-glycopyranosides of D-galactosamine and D-glucosamine via iodocyclization of corresponding glycals and silver tetrafluoroborate promoted alkylation at the anomeric center. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, *18*, 2647-2665; (f)

-
- Hanessian, S.; Sato, K.; Liak, T. J. Danh, N.; Dixit, D. "Quantamycin"- a computer-stimulated new-generation inhibitor of bacterial ribosomal binding. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6114-6115; (g) Zhai, D.; Zhai, W.; Williams, R. M. Alkynylation of mixed acetals with organotin acetylides. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2501-2505.
- 155) (a) Nicolaou, K. C.; Doller, R. E.; Chucholowski, A.; Randall, J. L. Reactions of glycosyl fluorides. Synthesis of *C*-glycosides. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1153-1154; (b) Matsumoto, T.; Katsuki, M.; Jona, H.; Suzuki, K. Synthetic study toward vineomycins. Synthesis of *C*-aryl glycoside sector via hafnocene dichloride-silver perchlorate-promoted tactics. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6185-6188; (c) Matsumoto, H.; Suzuki, K.; Katsuki, M. A bifunctional anthraquinone synthon. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6909-6912; (d) Matsumoto, T.; Katsuki, M.; Suzuki, K. New approach to *C*-aryl glycosides starting from phenol and glycosyl fluoride. Lewis acid-catalyzed rearrangement of *O*-glycoside to *C*-glycoside. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6935-6938; (e) Araki, Y.; Watanabe, K.; Kuan, F.; Itoh, K.; Kobayashi, N.; Ishido, Y. Synthetic studies by the use of fluorinated intermediates, Part I. A novel procedure for *C*-glycosylation involving Lewis acid-catalyzed coupling-reactions of glycosyl fluorides with enol trimethylsilyl ethers. *Carbohydr. Res.* **1984**, *127*, C5-C9.
- 156) (a) Hildbrand, S.; Laser, A.; Parel, S. P.; Leumann, C. 5-Substituted 2-aminopyridine *C*-nucleosides as protonated cytidine equivalents: Increasing efficiency and specificity in DNA triple-helix formation. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5499-5511; (b) Gudmundsson, K. S.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. Synthesis of imidazo[1,2,a]pyridine *C*-nucleosides with an unexpected site of ribosylation. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3453-3459; (c) Calzada, E.; Clarke, C. A.; Roussin-Bouchard, C.; Wightman, R. H. Synthesis of *C*-glycofuranosides by the stereoselective reduction of hemiacetals. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, *5*, 517-518; (d) Kraus, G. A.; Molina, M. T. A direct synthesis of *C*-glycosyl compounds. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 752-753; (e) Wilcox, C. S.; Cowart, M. D. New approaches to synthetic receptors. Studies on the synthesis and properties of

-
- macrocyclic C-glycosyl compounds as chiral, water-soluble cyclophanes. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 141-160; (f) Lancelin, J.-M.; Zollo, P. H. A.; Sinay, P. Synthesis and conversions of C-(alkyn-1-yl)- β -D-glucopyranosides. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4833-4836; (g) Rosenblum, S. B.; Bihovsky, R. Synthesis of the papulacandin C-arylglucosyl spiroketal nucleus. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2746-2748; (h) Tam, T. F.; Fraser-Reid, B. Chiral models of the furenone moiety of germacranolide sesquiterpenes. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1344-1346.
- 157) (a) Hosomi, A.; Sakata, Y.; Sakurai, H. Stereoselective synthesis of 3-(D-glucopyranosyl)propenes by use of allylsilanes. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 223-232; (b) Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. Highly stereoselective approaches to α - and β -C-glycopyranosides. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976-4978; (c) Kometani, T.; Kondo, H.; Fujimori, Y. Boron trifluoride-catalyzed rearrangement of 2-(aryloxy)tetrahydropyrans: a new entry to C-arylglucosidation. *Synthesis* **1988**, 1005-1007; (d) Allevi, P.; Anastasia, M.; Ciuffreda, P.; Fiecchi, A.; Scala, A. The first direct method for C-glucopyranosyl derivatization of 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glucopyranose. *J. Chem Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1245-1246; (e) Hanessian, S.; Ogawa, T.; Guindon, Y. Facile access to ethyl 2-C- β -D-ribofuranosylacetates. *Carbohydr. Res.* **1974**, *38*, C12-C14.
- 158) (a) Deshpande, P. P.; Price, K. N.; Baker, D. C. A concise, enantioselective synthesis of (-) and (+)-hongconin. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 455-458; (b) Csuk, R.; Schaade, M.; Krieger, C. Synthesis of C-glycosides from glycals or vinylogous lactones and trimethylsilyl ketene acetals. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6397-6408; (c) Toshima, K.; Miyamoto, N.; Matsuo, G.; Nakata, M.; Matsumura, S. Environmentally compatible C-glycosidation of glycals using montmorillonite K-10. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1379-1380; (d) Toshima, K.; Ushiki, Y.; Matsuo, G.; Matsumura, S. Environmentally benign aryl C-glycosidations of unprotected sugars using montmorillonite K-10 as a solid acid. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7375-7378; (e) Wincott, F. E.; Danishefsky, S.; Schulte, G. Model studies directed toward the avermectins: a route to the spiroketal subunit.

-
- Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4951-4954; (f) Ichikawa, Y.; Isobe, M.; Goto, T. Synthesis of a marine polyether toxin, okadaic acid. II. Synthesis of segment B. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4749-4758; (g) Ichikawa, Y.; Isobe, M.; Konobe, M.; Goto, T. Synthesis of C-glycosyl compounds from 3,4,6-tri-O-acetyl-1,5-anhydro-D-arabino-hex-1-enitol and allyltrimethylsilane and bis(trimethylsilyl)acetylene. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 193-199; (h) Panek, J. S.; Sparks, M. A. Oxygenated allylic silanes: useful homoenolate equivalent for the stereoselective C-glycosidation of pyranoside derivatives. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2034-2038; (i) Casiraghi, G.; Cornia, M.; Rassa, G.; Zetta, L.; Fava, G. G.; Belichi, M. F. Stereoselective arylation of pyranoid glycols using bromomagnesium phenolates: an entry to 2,3-unsaturated C- α -glycopyranosyl arenes. *Carbohydr. Res.* **1989**, *191*, 243-251; (j) Casiraghi, G.; Cornia, M.; Rassa, G.; Zetta, L.; Fava, G. G.; Belich, M. F. A simple diastereoselective synthesis of 2',3'-unsaturated aryl C-glucopyranosides. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3323-3326; (k) Gryniewicz, G.; BeMiller, J. N. J. Use of unsaturated sugars as alkylating agents. Addition of enol esters and ethers to glycols. *Carbohydr. Chem.* **1982**, *1* 121-127.
- 159) Luigi, L.; Nicotra, F.; Anza, L.; Russo, G. Caneva, E. Synthesis of C-disaccharides through dimerization of exo-glycols. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1304-1306.
- 160) Awad, L.; Demange, R.; Zhu, Y.-H.; Vogel, P. The use of levoglucosenone and isolevoglucosenone as templates for the construction of C-linked disaccharides. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1235-1252.
- 161) (a) Taylor, R. J. K.; McAllister, G. D.; Fransk, R. W. The Ramberg-Bäcklund reaction for the synthesis of C-glycosides, C-linked-disaccharides and related compounds. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1298-1311; (b) Keck, G. E.; Enholm, E. J.; Kachensky, D. F. Two new methods for the synthesis of C-glycosides. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1867-1870; (c) Williams, R. M.; Stewart, A. O. Preparation of α -fluoro aldehydes and α -fluoro ketones using dilute fluorine. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *27*, 2715-2716; (d) Brown, D. S.; Bruno, M.; Davenport, R. J.; Ley, S. V. Palladium mediated C-H activation in the field of terpenoids:

-
- synthesis of rostratone. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4293-4296; (e) Brown, D. S.; Ley, S. V. Direct substitution of 2-benzensulfonyl cyclic ethers using organozinc reagents. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4869-4872; (f) Kametani, T.; Kawamura, K.; Honda, T. New entry to the C-glycosidation by means of carbenoid displacement reaction. Its application to the synthesis of showdomycine. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3010-3017.
- 162) (a) Bombard, S.; Maillet, M.; Capmau, M.-L. Inactivation of two-glucosyltransferases from serotype c *Streptococcus mutans* 103220T by 1,2-epoxy-3-(α -D-glucopyranosyl)propane. *Carbohydr. Res.* **1995**, *275*, 433-440; (b) Marron, T. G.; Woltering, T. J.; Weitz-Schmidt, G.; Wong, C.-H. C-mannose derivatives as potent mimics of sialyl Lewis X. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9037-9040; (c) Minehan, T. G.; Kishi, Y. β -Selective C-glycosidations: Lewis-acid mediated reactions of carbohydrates with silyl ketene acetals. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6815-6818; (d) Sorgi, K. L.; Kozikowski, A. P. Use of the anomeric allylation reaction in natural product synthesis - a stereocontrolled synthesis of methyl deoxypseudomonate B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2085-2088; (e) Hirayama, N.; Takahashi, K.; Shirahanata, K.; Ohashi, Y.; Sasada, Y. Crystal and molecular structure of antibiotic gilvocarcin M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1338-1342; (f) Kwork, D.; Daves, G. D. Jr. Synthetic 8-vinylbenzo(d)naphthol[1,2-b]pyran-6-one C-glycoside. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4496-4497; (g) Narasaka, K.; Ichikawa, Y.; Kubota, H. Stereoselective preparation of β -C-glycosides from 2-deoxyribose utilizing neighboring participation by 3-O-methylsulfinylethyl group. *Chem. Lett.* **1987**, *11*, 2139-2142; (h) Yokoyama, Y. S.; Elmoghayar, M. R. H.; Kuwajima, I. Regiochemical aspects in the reaction of 2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranosyl acetate with silyl enol ethers catalyzed by stannic chloride. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *26*, 2673-2676; (i) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S. Convenient synthesis of C- α -D-ribofuranosyl compounds from 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzyl- β -D-ribose by the promotion of triphenylmethyl perchlorate. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 81-87; (j) Bolitt, V.;

-
- Mioskowski, C.; Falck, J. R. Direct anomeric substitution of pyranyl esters using organocopper reagents. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6027-6030.
- 163) (a) Castro-Palomino, J. C.; Schmidt, R. R. Glycosyl imidates. Part 76. Synthesis of aryl *C*-glycosides of glucosamine. *Liebigs Ann.* **1996**, *10*, 1623-1626; (b) Mahling, J.-A.; Jung, K.-H.; Schmidt, R. R. Glycosyl imidates. 69. Synthesis of flavone *C*-glycosides vitexin, isovitexin, and isoembigenin. *Liebigs Ann.* **1995**, *3*, 461-466; (c) Schmidt, R. R.; Effenberger, G. *O*-Glycosyl imidates. 29. Reaction of *O*-(glucopyranosyl) imidates with electron-rich heterocycles. Synthesis of *C*-glucosides. *Liebigs Ann.* **1987**, *10*, 825-831; (d) Schmidt, R. R.; Hoffman, M. Glycosylimidates. Part 5. *C*-Glycosides from *O*-glycosyl trichloroacetimidates. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 409-412; (e) Hoffman, M. G.; Schmidt, R. R. *O*-Glycosyl imidates. 19. Reaction of glycosyl trichloroacetimidates with silylated *C*-nucleophiles. *Liebigs Ann.* **1985**, *12*, 2403-2413.
- 164) (a) Bennek, J. A.; Grey, G. R. An efficient synthesis of anhydroalditols and allylic-glycosides. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 892-897; (b) Hosomi, A.; Sakata, Y.; Sakurai, H. Chemistry of organosilicon compounds. 194. Highly stereoselective *C*-allylation of glycopyranosides with allylsilanes catalyzed by silyl or iodosilane. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2383-2386; (c) Martin, O. R.; Rao, S. P.; Kuzz, K. G.; El-Shenawg, H. A. Intramolecular reactions of 2-*O*-organosilyl glycosides. Highly stereoselective synthesis of *C*-furanosides. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8698-8700.
- 165) Palmacci, E. R.; Herzener, H.; Seeberger, P. H. Synthesis of *C*-glycosides with glycosyl phosphate. Glycomimetics: *Modern synthetic methodologies*. René Roy, Ed.; Advances in Chemistry Series 896; American Chemical Society. **2004**, pp 81-92.
- 166) (a) Frey, O.; Hoffmann, M.; Wittmann, V.; Kessler, H. Preparation and transmetalation of a triphenylstannyl β -D-glucopyranoside: a highly stereoselective route to β -D-glycosides via glycosyl dianions. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2060-2065; (b) Frey, O.; Hoffmann, M.; Kessler, H. Stereoselective synthesis of retro-isomers of *N*-glucoasparagine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*,

-
- 2026-2028; (c) Wittmann, V.; Kessler, H. Stereoselective synthesis of C-glycosides with a glycosyl dianion. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1091-1093.
- 167) (a) Bearder, J. R.; Dewis, M. L.; Whiting, D. A. J. Short synthetic route to congeners of the undecose antibiotic herbicidin. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, *3*, 227-233; (b) LeSimple, P.; Beau, J.-M.; Sinaÿ, P. Stereocontrolled preparation of 2-deoxy-C- α - and β -D-glucopyranosyl compounds from tributyl(2-deoxy- α - and - β -D-glucopyranosyl)stannanes. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 289-300; (c) Hutchinson, D. K.; Fuchs, P. L.; Amelioration of the conjugate addition chemistry of α -alkylcopper reagents: Application to the stereospecific synthesis of C-glycosides. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4930-4939; (d) Thoma, G.; Giese, B. Generation and synthetic use of alkyl radicals with the iron complex [CpFe(CO)₂]₂ as mediator. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2907-2910.
- 168) (a) Schmidt, R. R.; Preuss, R. Biogenetic studies on oxazolomycin, a metabolite of *Streptomyces albus* (strain JA 3453). *Liebigs Ann.* **1989**, 429-432; (b) Schmidt, R. R.; Preuss, R.; Betz, R. Vinyl carbanions. 33. C-1 lithiation of C-2 activated glucals. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6591-6594; (c) Parker, K. A.; Coburn, C. A. Reductive aromatization of quinol ketals: A new synthesis of C-aryl glycosides. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8516-8518; (d) LeSimple, P.; Beau, J.-M.; Jaurand, G.; Sinaÿ, P. Preparation and use of lithiated glycals: vinylic deprotonation versus tin-lithium exchange from 1-tributylstannyl glycals. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6201-6204.
- 169) (a) Chatani, H.; Ikeda, T.; Sano, T.; Sonoda, N.; Kurosawa, H.; Kawasaki, Y.; Murai, S. Catalytic siloxymethylation of glycosides by HsiR₃/CO/CO₂/CO₂(CO)₈ reaction. A new entry to C-glycosyl compounds. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3387-3389; (b) DeShong, P.; Slough, G.; Elango, V.; Trainor, G. An organotrantransition metal based approach to the synthesis of C-glycosides. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7788-7790.
- 170) (a) Guindon, Y.; Bencheqroun, M.; Bouzide, A. Synthesis of postulated molecular probes: Stereoselective free-radical-mediated C-glycosylation in tandem with hydrogen transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 554-558; (b) Togo, H.; He, W.;

-
- Waki, Y.; Yokoyama, M. C-Glycosidation technology with free radical reactions. *Synlett* **1998**, 700-717.
- 171) Tulshian, D. B.; Fraser-Reid, B. Routes to C-glycopyranosides via sigmatropic rearrangements. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 518-522.
- 172) (a) Ireland, R. E.; Wuts, P. G. M.; Ernst, B. 3-Acyltetramic acid antibiotics. 1. Synthesis of tirandamycic acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3205-3207; (b) Burke, S.; Armistead, D.; Schoenen, F.; Fevig, J. An enolate Claisen route to C-pyranosides. Development and application to an ionophore synthon. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2787-2801; (c) Ireland, R. E.; Anderson, R. C.; Badoub, R.; Fitzsimmons, B. J.; McGarvey, G.; Thaisrivongs, S.; Wilcox, C. S.; The total synthesis of ionophore antibiotics. A convergent synthesis of lasalocid A (x537A). *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1988-2006; (d) Burke, S. D.; Armistead, D. M.; Schoenen, F. J. Polysubstituted dihydropyrans via the enolate Claisen rearrangement. A stereocontrolled route to C-pyranosides. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4320-4324; (e) Curran, D. P.; Suh, Y.-G. Selective mono-Claisen rearrangement of carbohydrate glycals. Chemical consequence of the vinylogous anomeric effect. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 161-192.
- 173) (a) Dawe, R.; Fraser-Reid, B. Stereocontrolled routes to functionalized C-glycopyranosides. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 522-528; (b) Lancelin, J. M.; Pougny, J. R.; Sinaÿ, P. Use of selenium in carbohydrate chemistry: preparation of C-glycoside congeners. *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 369-374; (c) Mouti, D.; Gramatica, D.; Speranza, G.; Manitto, P. A convenient synthesis of both anomers of ethyl (2,3,4,6-tetra-O-benzyl-glucopyranosyl)acetate. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5047-5048; (d) Nicotra, F.; Panza, L.; Ronchetti, F.; Russo, G. Toma, L. Synthesis of C-glycosyl compounds by the Wittig iodocyclization procedure. Differences from mercuriocyclization. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 49-57; (e) Davidson, A. H.; Hughes, L. R.; Qureshi, S. S.; Wright, B. Wittig reactions on unprotected aldohexoses: formation of optically active tetrahydrofurans and tetrahydropyrans. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 693-696; (f) Barrett, A. G. M.;

-
- Broughton, H. B.; Attwood, S. V.; Gunatilaka, L. Two total syntheses of showdomycin and related studies. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 495-503.
- 174) (a) Frappa, I.; Sinou, D. Transition metal catalyzed functionalization at the anomeric center of carbohydrates. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 255-276; (b) Hsieh, H.-P.; McLaughlin, L. W. Syntheses of two pyridine C-nucleosides as "deletion-modified" analogs of dT and dC. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5356-5359.
- 175) (a) Abas, A.; Beddoes, R. L.; Conway, J. C.; Quayle, P.; Urch, J. Synthesis and Diels-Alder reactions of semicyclic sugar containing dienes. *Synlett* **1995**, 1264-1265; (b) Jeanneret, V.; Meerpoel, L.; Vogel, P. C-glycosides and C-disaccharide precursors through carbonylative Stille coupling reactions. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 543-546; (c) Friesen, R.; Loo, R. W.; Sturino, C. F. The preparation of C-aryl glucals via palladium-catalyzed cross-coupling methods. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1262-1265; (d) Nicolaou, K. C.; Shi, G. Q.; Gunzner, J. L.; Yang, Z. Palladium-catalyzed functionalization of lactones via their cyclic ketene acetal phosphates. Efficient new synthetic technology for the construction of medium and large ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5467-5468.
- 176) Johns, B. A.; Pan, Y. T.; Elbein, A. D.; Johnson, C. R. Synthesis and biological evaluation of aza-C-disaccharides: (1→6), (1→4), and (1→1) Linked sugar mimics. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4856-4865.
- 177) Daves, G. D. J. C-Glycoside synthesis by palladium-mediated glycal-aglycon coupling reactions. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 201-204.
- 178) (a) Dunkerton, L. V.; Euske, J. M.; Serino, A. J. Palladium(0)-assisted synthesis of C-glycopyranosyl compounds. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 89-94; (b) Engelbrecht, G. J.; Holzapfel, C. W. Palladium catalyzed reactions of unsaturated carbohydrates. A route to C-glycoside. *Heterocycles* **1991**, *32*, 1267-1275; (c) Bouoit, S.; Goux, C.; Sinou, D. A stereospecific access to 2-C-methylene α -O- and α -C-arabinohexopyranosides. *Carbohydr. Lett.* **1997**, *2*, 267-272.
- 179) Bertozzi, C.; Bednarski, M. C-Glycosyl compounds bind to receptor on the surface of *Escherichia coli* and can target proteins to the organism. *Carbohydr. Res.* **1992**, *223*, 243-253.

-
- 180) Sharon, N.; Lis, H. Lectins as cell recognition molecules. *Science* **1989**, *246*, 227-234.
- 181) Pour des méthodes alternatives pour l'inhibition de l'adhésion des pili de type 1 de *E. coli*, voir: Touaibia, M.; Roy, R. Glycodendrimers as anti-adhesion drugs against type 1 fimbriated *E. coli* uropathogenic infections. *Mini Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 1270-1283.
- 182) Schmidt, R. R.; Dietrich, H. Amino substituted β -benzyl-*C'*-glycosides, novel β -glycosidase inhibitor. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1328-1329.
- 183) (a) Fritz, H.; Lehmann, J.; Schlesslmann, P. Diastereotopic substrates of β -D-galactosidase from *Escherichia coli* as probes for a catalytic active, protonating group. *Carbohydr. Res.* **1983**, *113*, 71-92; (b) Lehmann, J.; Schlesslmann, P. Location of a proton-donating group at the re-face of a β -D-galactosidase-bound, diastereotopic substrate. *Carbohydr. Res.* **1983**, *113*, 93-99.
- 184) (a) Pougny, J.-P.; Nassr, M. A. M.; Sinaÿ, P. J. Mercuricyclization in carbohydrate chemistry. A highly stereoselective route to α -D-glucopyranosyl derivatives. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 375-376; (b) Watson, K. A.; Mitchell, E. P.; Johnson, L. N.; Son, J. C.; Bichard, C. J.; Fleet, G. W. J.; Ford, P.; Watkin, D. J.; Oikonomakos, N. G. X-Ray crystallographic analysis of 2,6-anhydro-*N*-methyl-D-glycero-D-iodo-heptonamide: The first example of a simple glucose analog with a skew boat structure. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 654-656.
- 185) Luengo, J. I.; Gleason, J. G. Synthesis of *C*-fucopyranosyl analogs of GDP-L-fucose as inhibitors of fucosyltransferases. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6911-6914.
- 186) (a) Giguère, D.; Patnam, R.; Bellefleur, M.-A.; St-Pierre, C.; Sato, S.; Roy, R. Carbohydrate triazoles and isoxazoles as inhibitors of galectins-1 and -3. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2006**, 2379-2381; (b) Giguère, D.; Bonin, M.-A.; Cloutier, P.; Patnam, R.; St-Pierre, C.; Sato, S.; Roy, R. Synthesis of stable and selective inhibitors of human galectin-1 and -3. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7811-7828.

-
- 187) Qiau, L.; Vederas, J. C. Synthesis of a C-phosphonate disaccharide as a potential inhibitor of peptidoglycan polymerization by transglycosylase. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3480-3482.
- 188) (a) Yuan, X.; Linhardt, R. J. Recent advances in the synthesis of C-oligosaccharides. *Curr. Topics Med. Chem.* **2005**, *5*, 1393-1430; (b) Liu, L.; McKee, M.; Postema, M. H. D. Synthesis of C-saccharides and higher congeners. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 1133-1167; (c) Sinaÿ, P. Synthesis of oligosaccharide mimetics. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 459-463; (d) Sinaÿ, P. Recent advances in the synthesis of carbohydrate mimics. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1495-1499.
- 189) (a) Sharon, N.; Lis, H. Lectins as cell recognition molecules. *Science* **1987**, *246*, 227-234; (b) Dwek, R. A. Glycobiology: Toward understanding the function of sugars. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683-720.
- 190) Rouzaud, D.; Sinaÿ, P. The first synthesis of a "C-disaccharide". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1353-1354.
- 191) Leeuwenburgh, M. A.; Timmers, C. M.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H.; Mallet, J.-M.; Sinaÿ, P. G. Stereoselective preparation of α -C-(alkyl)-glycoside via ring opening of α -1,2-anhydro sugars. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6521-6254.
- 192) Skrydstrup, T.; Mazéas, D.; Elmouchir, M.; Doisneau, G.; Riche, C.; Chiaroni, A.; Beau, J.-M. 1,2-cis-C-glycoside synthesis by samarium diiodide-promoted radical cyclizations. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1342-1356.
- 193) Xin, Y.-C.; Zhang, Y.-M.; Mallet, J.-M.; Glaudemans, C. P. J.; Sinaÿ, P. Synthesis of C-oligosaccharides that mimic their natural O-analogs immunodeterminants in binding to monoclonal immunoglobulins. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *2*, 471-476.
- 194) Jurczak, J.; Bauer, T.; Jarosz, S. Stereospecific synthesis of 5,6-dihydro-2H-pyran system. High-pressure cycloaddition of 1,2:3,4-di-O-isopropylidene- α -D-galactopyranose-6-ulose to 1-methoxybuta-1,3-diene. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4809-4812.

-
- 195) Danishefsky, S. J.; Maring, C. J.; Barbachyn, M. R.; Segmuller, B. E. An approach to the synthesis of carbon-carbon linked disaccharides. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4564-4565.
- 196) Lubineau, A.; Grand, E.; Schermann, M.-C. New access to C-disaccharide analogs of α,α -trehalose using an aqueous hetero Diels-Alder reaction. *Carbohydr. Res.* **1997**, *297*, 169-174.
- 197) Godage, H. Y.; Fairbanks, A. J. Stereoselective synthesis of C-glycosides via Tebbe methylenation and Claisen rearrangement. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7589-7593.
- 198) Martin, O. R.; Lai, W. A concise approach to β -(1 \rightarrow 6)- and β,β -(1 \rightarrow 1)-linked C-disaccharides. The synthesis of C- β,β -trehalose peracetate. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5188-5190.
- 199) (a) Aebischer, B.; Bieri, J. H.; Vasella, A. Deoxynitrosugars. Part 3. Synthesis of ketoses by chain elongation of 1-deoxy-1-nitroaldoses. Nucleophilic additions and solvolysis of nitro ethers. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 2251-2272; (b) Baumberger, F.; Vasella, A. Deoxynitrosugars. The 6th communication. Stereoelectronic control in the reductive denitration of tertiary nitro ethers. A synthesis of 'C-glycosides'. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2210-2221; (c) Kobertz, W. R.; Bertozzi, C. R.; Bednarski, M. D. C-Glycosyl aldehyde: Synthons for C-linked disaccharides. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1894-1897.
- 200) Aebischer, B.; Meuwly, R.; Vasella, A. Deoxynitrosugars. 9th communication. Chain elongation of 1-C-nitroglycosyl halides by substitution with some weakly basic carbanions. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 2236-2241.
- 201) Martin, O. R.; Xie, F.; Kakarla, R.; Benhamza, R. Expedious synthesis of α - and β -(1 \rightarrow 6)-linked C-disaccharides by way of SRN1 coupling processes. *Synlett* **1993**, 165-166.
- 202) Guerrini, M.; Mussini, P.; Rondini, S.; Torri, G.; Vismara, E. Electrochemical reduction of halogeno-sugars on silver: A new approach to C-disaccharide-like mimics. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 1575-1576.

-
- 203) Postema, M. H. D.; Calimente, D.; Liu, L.; Behrmann, T. L. An olefin metathesis route for the preparation of (1→6)-linked C-disaccharide glycols. A convergent and flexible approach to C-saccharide synthesis. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6061-6068.
- 204) Armstrong, R. W.; Sutherlin, D. P. Strategies for the synthesis of C-disaccharides containing D and L sugars. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7743-7746.
- 205) (a) Dondoni, A.; Zuurmond, H. M.; Boscarato, A. Synthesis of α - and β -D-(1→6)-C-disaccharides by Wittig olefination of formyl C-glycosides with glycopyranose 6-phosphoranes. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8114-8124; (b) Dondoni, A.; Kleban, M.; Zuurmond, H.; Marra, A. Synthesis of (1→6)-C-oligogalactosides by iterative Wittig olefination. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7991-7994.
- 206) Colinas, P. A.; Ponzinibbio, A.; Lieberknecht, A.; Bravo, R. O. Wittig reactions of glycosyl phosphonium salts; A stereoselective route to C-disaccharides and C-, O-trisaccharides. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7985-7988.
- 207) (a) Goekjian, P. G.; Wu, T.-C.; Kang, H.-Y.; Kishi, Y. Preferred conformation of C-glycosides. 7. Preferred conformation of carbon analogs of isomaltose and gentiobiose. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6422-6434; (b) Wei, A.; Haudrechy, A.; Audin, C.; Jun, H.-S.; Haudrechy-Bretel, N.; Kishi, Y. Preferred conformations of C-glycosides. 14. Synthesis and conformational analysis of carbon analogs of the blood group determinant H-type II. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2160-2169.
- 208) (a) Griffin, F. K.; Paterson, D. E.; Taylor, R. J. K. Ramberg-Baecklund approaches to the synthesis of C-linked disaccharides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2939-2942.
- 209) (a) Andersen, L.; Mikkelsen, L. M.; Beau, J.-M.; Skydstrup, T. Stereoselective synthesis of α -C-glucosamines via anomeric organosamarium reagents. *Synlett* **1998**, 1393-1395; (b) Miquel, N.; Doisneau, G.; Beau, J.-M.; Reductive samarium of anomeric 2-pyridyl sulfones with catalytic nickel : An unexpected improvement in the synthesis of 1,2-trans-diequatorial C-glycosyl compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4111-4114; (c) Du, Y.; Lindhart, R. J. Stereospecific synthesis of α -C-glycosyl derivatives (« α -C-glycosides ») of N-

-
- acetylneuramic acid by samarium-mediated reductive desulfonylation of a glycosyl phenylsulfone. *Carbohydr. Res.* **1998**, *308*, 161-164.
- 210) *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*; Philippe Compain; Olivier R. Martin, Eds.; Wiley-VCH Weinheim: Chichester, **2007**.
- 211) (a) Greimel, P.; Spreitz, J.; Stütz, A. E.; Wrodnigg, T. M. Iminosugars and relatives as antiviral and potential anti-infective agents. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 513-523; (b) Robina, I.; Moreno-Vargas, A. J.; Carmona, A. T.; Vogel, P. Glycosidase inhibitors as potential HIV entry inhibitors. *Curr. Drug Met.* **2004**, *5*, 329-361.
- 212) Somsak, L.; Nagy, V.; Hadazy, Z.; Docsa, T.; Gergely, P. Glucose analog inhibitors of glycogen phosphorylases as potential antidiabetic agents: recent developments. *Curr. Pharm. Des.* **2003**, *9*, 1177-1189.
- 213) Nishimura, Y. Iminosugar-based antitumoural agents. In *Iminosugars: from Synthesis to Therapeutic Applications*; Compain, P.; Martin, O. R., Eds.; Wiley-VCH Weinheim: Chichester, **2007**; pp 269-294.
- 214) Bols, M.; Lillelund, V. H.; Jensen, H. H.; Liang, X. Recent developments of transition-state analogue glycosidase inhibitors of non-natural product origin. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515-553.
- 215) Compain, P.; Martin, O. R. Design, synthesis and biological evaluation of iminosugar-based glycosyltransferase inhibitors. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 541-560.
- 216) Moriyama, H.; Tsukida, T.; Inoue, Y.; Yokota, K.; Yoshino, K.; Kondo, H.; Miura, N.; Nishimura, S.-I. Aza-sugar-based MMP/ADAM inhibitors as antipsoriatic agents. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1930-1938.
- 217) (a) Cipolla, L.; La Ferla, B.; Nicotra, F. General methods for iminosugar synthesis. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 485-511; (b) Felpin, F.-X.; Lebreton, J. recent advances in total synthesis of piperidine and pyrrolidine natural alkaloids with ring-closing metathesis as a key step. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *11*, 3693-3712; (c) Zou, W. C-glycosides and aza-C-glycosides as potential glycosidase and glycosyltransferase inhibitors. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1363-1391; (d)

-
- Afarinkia, K.; Bahar, A. Recent advances in the chemistry of azapyranose sugars. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1239-1287; (e) Dhavale, D. D.; Martin, M. M. Piperidine homoazasugars: natural occurrence, synthetic aspects and biological activity study. *Arkivoc* **2005**, *3*, 110-132.
- 218) (a) Junge, B.; Boeshagen, H.; Stoltefuss, J.; Müller, L. Derivatives of acarbose and their inhibitory effects on α -glucosidases. *Enzyme Inhibitors, Proc. Meet.*; Verlag Chemie: Weinheim, Germany, **1980**, 123-137; (b) Robinson, K. M.; Begovic, M. E.; Rhinehart, M. E.; Heinecke, E. W.; Ducep, J. B.; Kastner, P. R.; Marshall, F. N.; Danin, C. New potent α -glucohydrolase inhibitor MDL 73945 with long duration of action in rats. *Diabetes* **1991**, *40*, 825-830.
- 219) (a) Compain, P.; Chagnault, V.; Martin, O. R. Tactics and strategies for the synthesis of iminosugar *C*-glycosides: a review. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 672-711; (b) Robina, I.; Vogel, P. Synthesis of aza-*C*-disaccharides (dideoxyimino-alditols *C*-linked to monosaccharides) and analogues. *Synthesis* **2005**, 675-702.
- 220) (a) Liu, P. S. Total synthesis of 2,6-dideoxy-2,6-imino-7-*O*- β -D-glucopyranosyl-D-glycero-L-gulo-heptitol hydrochloride: A potent inhibitor of α -glucosidases. *J. Org. chem.* **1987**, *52*, 4717-4721; (b) Martin, O. R.; Liu, L.; Yang, F. An efficient approach to aza-*C*-glycosyl compounds. Application to the synthesis of an aza-*C*-disaccharide. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1991-1994; (c) Martin, O. R.; Saavedra, O. M.; Xie, F.; Liu, L.; Picasso, S.; Vogel, P.; Kizu, H.; Asano, N. α - and β -Homogalactonojirimycins (α - and β -Homogalactostatins): synthesis and further biological evaluation. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1269-1278; (d) O'Leary, D. J.; Kishi, Y. Preferred conformation of *C*-glycosides. 11. *C*-Sucrose: new practical synthesis, structural reassignment, and solid-state and solution conformation of its octaacetate. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 304-306.
- 221) (a) Duff, F. J.; Vivien, V.; Wightmann, R. H. Synthesis of aza-*C*-disaccharides using cycloaddition reactions of a functionalized cyclic nitron. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 2127-2128; (b) Liautard, V. L.; Desvergnès, V.; Martin, O. R. Novel galf-disaccharide mimics: synthesis by way of 1,3-dipolar

-
- cycloaddition reactions in water. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1999-2002;
- (c) Argyropoulos, N. G.; Coutouli-Argyropoulos, E.; Gkizis, P. Synthesis of new aza-*C*-disaccharides using cycloaddition reaction of five member chiral cyclic nitrones to alkenes derived from glucose and galactose. *Arkivoc* **2008**, 223-234.
- 222) (a) Johns, B. A.; Pan, Y. T.; Elbein, A. D.; Johnson, C. R. Synthesis and biological evaluation of aza-*C*-disaccharides: (1→6), (1→4), and (1→1) linked sugar mimics. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4856-4865; (b) Johnson, C. R.; Miller, M. W.; Golebiowski, A.; Sundram, H.; Ksebati, M. B. Synthesis of aza-*C*-disaccharides – a new class of sugar mimics. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8991-8994.
- 223) (a) Pougny, J. R.; Nassr, M. A. M.; Sinay, P. Mercuricyclization in carbohydrate chemistry. A highly stereoselective route to α -D-*C*-glucopyranosyl derivatives. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 375-376; (b) Martin, O. R.; Yang, F.; Xie, F. Spontaneous cyclization of triflates derived from δ -benzyloxy alcohols: efficient and general synthesis of *C*-vinyl furanosides. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 47-50; (c) Curran, D. P.; Fevig, T. L.; Jasperse, C. P.; Totleben, M. J. New mechanistic insights into reductions of halides and radicals with samarium(II) iodide. *Synlett* **1992**, 943-961.
- 224) Leeuwenburgh, M. A.; Picasso, S.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A.; Vogel, P.; van Boom, J. H. A short and flexible route to aza- β -(1→6)-*C*-disaccharides. Selective α -glycosidase inhibitors. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1185-1189.
- 225) (a) Dondoni, A.; Giovannini, P. P.; Marra, A. Convergent synthesis of pyrrolidine-based (1→6)- and (1→5)-aza-*C*-disaccharides. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6195-6199; (b) La Ferla, B.; Cipolla, L.; Peri, F.; Nicotra, F. Synthesis of imino-*C*-disaccharides related to sucrose. *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, *20*, 667-680; (c) Dondoni, A.; Giovannini, P. P.; Perrone, D. New synthesis of pyrrolidine homo-aza-sugars via amino-homologation of furanoses and their use for the stereoselective synthesis of aza-*C*-disaccharides. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7203-7214; (d) Carcano, M.; Nicotra, F.; Panza, L.; Russo, G. Synthesis of 1-(α -D-

-
- glucopyranosyl)-1-deoxy-D-fructose a non-metabolizable analog of sucrose. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 642-643; (e) Lay, L.; Nicotra, F.; Pangrazio, C.; Panza, L.; Russo, G. Synthesis of antimetabolites of sucrose. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 333-338.
- 226) Cheng, X.; Kumaran, G.; Mootoo, D. R. Synthesis of aza-C-galacto disaccharides from C1-substituted galactals. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **2001**, 811-812.

Chapitre 2. Synthèse *de novo* énantiosélective de 4-désoxy hexopyrannoses

2.1. Objectifs de la recherche

L'objectif du travail présenté dans ce chapitre est de réaliser une préparation énantiosélective *de novo* de glucides en utilisant comme étape-clé une réaction d'HDA. Ce qui motive notre choix est le faible intérêt porté par la communauté scientifique pour la fabrication des 4-désoxy hexopyrannoses, comparé à leurs homologues 2-désoxy. En plus, tel que présenté dans le Chapitre 1, les 4-désoxy hexopyrannoses sont présents dans plusieurs composés biologiquement actifs. Notre étape-clé impliquera l'utilisation de deux types de catalyseurs chiraux: la base de Schiff tridentate de Cr(III) de Jacobsen **1.79** et le complexe de titane **1.86** (Figure 2.1). Parmi les catalyseurs présentés dans le Chapitre 1, ces deux derniers sont très efficaces et permettent l'obtention d'*ee* supérieurs à 98% (lorsque la synthèse débute avec des partenaires d'HDA appropriés).

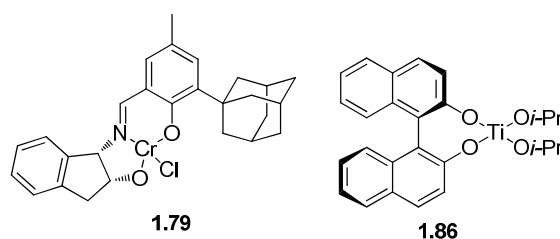


Figure 2.1. Catalyseurs chiraux utilisés lors de cette étude: la base de Schiff tridentate de Cr(III) de Jacobsen **1.79** et le complexe de titane **1.86**

Tel que mentionné dans l'introduction, la littérature ne fait pas état d'une synthèse *de novo* énantiosélective de 4-désoxy hexopyrannoses faisant appel à l'approche d'HDA. Cette réaction est appropriée pour la préparation de ces motifs, générant directement un squelette dihydropyranne. Pour ce faire, deux approches seront utilisées. Premièrement, la réaction entre le 1-méthoxy-1,3-butadiène et le (*tert*-butyldiméthylsilyloxy)acétaldéhyde sera catalysée par la base de Schiff chirale tridentate

de Cr(III) **1.79**. Le dihydropyranne correspondant tiendra lieu de précurseur direct pour la synthèse de 4-désoxy hexopyrannoses. L'autre approche utilisée consiste en la catalyse d'une réaction d'HDA par un complexe binaphtol-titane entre le 1-méthoxy-1,3-butadiène et le glyoxylate d'éthyle donnant accès à un dihydropyranne possédant une fonction ester en position C-5. Ce dernier constitue un précurseur direct des dérivés 4-désoxy hexopyrannosyluronates. Compte tenu que ce type de synthèse n'est pas familier à notre groupe de recherche, les deux approches ont été employées afin d'identifier la plus efficace. Ce chapitre présentera d'abord une introduction sur l'utilisation des catalyseurs **1.79** et **1.86**. Par la suite, la préparation du catalyseur chiral de Jacobsen sera présentée, suivie de la synthèse de différents 4-désoxy hexopyrannoses: un précurseur de la désosamine, un dérivé de l'acide ézoaminuroïque protégé et la néosidomycine. Il est important de noter qu'à titre comparatif, la néosidomycine sera également construite *via* une approche chiron et les résultats d'une évaluation biologique préliminaire présentant sa capacité à lier la concanavoline-A par FACS seront présentés.

2.2. Introduction sur l'utilisation du catalyseur de Cr(III) de Jacobsen et d'un complexe binaphtol-titane

La synthèse asymétrique de produits naturels complexes a toujours intéressé les chimistes organiciens. De plus, le développement de catalyseurs chiraux comme étape-clé pour une synthèse efficace a été largement étudié dans les dernières décennies.¹ Cette stratégie implique l'introduction d'un ou plusieurs centre(s) stéréogénique(s) lors d'une seule opération. La diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité dépendent donc uniquement du catalyseur employé. Le catalyseur chiral de Jacobsen **1.79** est l'un des premiers exemples d'une catalyse d'HDA entre un aldéhyde non-activé et un diène relativement pauvre en électrons (comparativement au diène de Danishefsky). Ce catalyseur a été utilisé par le groupe de Jacobsen pour faire des réactions asymétriques de type hétéroène,² des HDA entre le diène de Danishefsky et des aldéhydes chiraux³ ou achiraux,⁴ des HDA à demande électronique inverse⁵ et des Diels-Alder impliquant une quinone comme diénophile.⁶ Toutes ces réactions énantiosélectives mènent à la formation de produits finaux dans d'excellents rendements et de très bons excès énantiomériques. De plus, ce

même groupe de recherche a utilisé ce catalyseur pour la synthèse totale de produits naturels: FR901464,⁷ (+)-ambruticine,⁸ squelette des iridoïdes,⁹ fostriecine (CI-920),¹⁰ (-)-colombiasine¹¹ et (-)-élisapterosine B.¹¹ D'autres équipes de recherche se sont intéressées à l'utilisation du catalyseur **1.79** afin de réaliser une synthèse totale d'un produit naturel ou de développer une approche utilisant comme étape-clé l'usage de **1.79**. Parmi ces produits naturels, notons l'apicularène A,¹² le gambierol,¹³ la (-)-laulimalide,¹⁴ la (+)-leucascandrolide A,¹⁵ le phorboxazole,¹⁶ la (-)-dactyloïde,¹⁷ la (-)-lasonolide,¹⁸ la (-)-dictyostatine¹⁹ et des analogues de la bryostatine.²⁰ Dans le même ordre d'idée, le groupe de Hall a développé une nouvelle réaction catalytique énantiosélective de type tandem, soit une HDA à demande électronique inverse suivie d'une allylboration.²¹ Cette transformation a l'avantage d'avoir lieu en un seul pot et implique trois composantes utilisées en même temps. Ce groupe a utilisé cette nouvelle méthodologie pour une synthèse d'un dérivé du thiomarinol.²² Tous ces exemples de l'utilisation du catalyseur de Cr(III) de Jacobsen montrent la robustesse et la fiabilité de cette méthode.

En ce qui concerne la réaction d'HDA énantiosélective, la mécanistique des sélectivités obtenues n'a pas été explicitement définie par le groupe de Jacobsen. Cependant, il est raisonnable d'assumer que l'activation de l'aldéhyde par l'acide de Lewis chiral favorise l'approche du diène *via* une face, contrôlant ainsi l'énantiosélectivité de la réaction.²³ La structure cristalline de **1.79** démontre qu'à l'état solide, le complexe de chrome existe sous forme de dimère.⁵ Une molécule d'eau fait le pont entre les deux unités monomériques tandis qu'une autre molécule d'eau fait une liaison avec chaque atome de chrome. La dissociation de cette dernière ouvre un centre de coordination sur le chrome pour complexer l'aldéhyde, ce qui explique l'importance cruciale du tamis moléculaire au cours de la réaction.

Le complexe **1.86** a également été mis à profit pour une synthèse totale de produit naturel. Tout d'abord, le groupe de Mikami a été un pionnier pour le développement d'une HDA catalytique énantiosélective efficace utilisant un catalyseur à base de titane.²⁴ Ce dernier a été généré à partir d'une quantité équimolaire de Ti(O*i*-Pr)₄ et de 1,1'-binaphtol chiral. Les résultats les plus prometteurs ont été obtenus en faisant appel à un

catalyseur purifié en l'absence de tamis moléculaire et les *ee* de cette réaction d'HDA (entre différents diènes et le glyoxylate d'éthyle comme diénophile) variaient entre 70 et 96%. À la lumière des résultats obtenus, le groupe de Mikami a proposé un état de transition possible: le complexe de titane devrait complexer de façon *anti* (monodentate) avec une orientation *endo*. En fait, l'état de transition *syn-endo* est moins favorisé en raison de la répulsion stérique du complexe titane-binaphtol.²⁴ Peu de temps après, le groupe de Keck a présenté une cycloaddition d'HDA entre le diène de Danishefsky et différents aldéhydes, en utilisant un complexe binaphtol-titane.²⁵ Les meilleurs résultats (*ee* variant entre 55 et 97%) ont été obtenus en employant un rapport stœchiométrique de 2:1 BINOL/Ti(O*i*-Pr)₄ en présence de tamis moléculaire.

Par la suite, le groupe de Kalesse a obtenu de plus modestes résultats en essayant d'appliquer le protocole de Mikami à la réaction entre le 1-méthoxy-1,3-butadiène et le glyoxylate d'éthyle pour la synthèse totale de la (+)-ratjadone.²⁶ C'est pourquoi la réaction d'HDA a été optimisée en variant le nombre d'équivalents de Ti(O*i*-Pr)₄ et de BINOL et en vérifiant l'effet du tamis moléculaire. La réaction d'HDA asymétrique a été effectuée en utilisant un rapport stœchiométrique de 2:1 BINOL/Ti(O*i*-Pr)₄ en l'absence de tamis moléculaire, générant le pyranone désiré dans un rendement de 65%, un rapport diastéréomérique de 1:10 et un *ee* de 98%.

Finalement, le catalyseur de Cr(III) de Jacobsen et le complexe binaphtol/titane ont été largement utilisés en synthèse asymétrique et les avantages de ces derniers sont respectivement leur stabilité à l'air et la disponibilité commerciale du Ti(O*i*-Pr)₄ et des BINOLs chiraux. Les prochaines sections utiliseront ces catalyseurs pour des synthèses énantiosélectives des 4-désoxy hexopyranoses.

2.3. Préparation de 4-désoxy hexopyrannoses optiquement actifs

2.3.1. Stratégies de synthèse des différents 4-désoxy hexopyrannoses

Notre stratégie employée pour la préparation de 4-désoxy hexopyrannoses est décrite dans le Schéma 2.1. Dans un premier temps, le catalyseur chiral de Jacobsen **1.79** peut catalyser une réaction d'HDA entre le 1-méthoxy-1,3-butadiène et le (*tert*-butyldiméthylsilyloxy)acétaldéhyde pour générer un dihydropyranne optiquement actif. D'autre part, un complexe binaphtol-titane **1.86** peut également catalyser une réaction d'HDA entre le 1-méthoxy-1,3-butadiène et le glyoxylate d'éthyle pour, dans ce cas, donner un autre dihydropyranne optiquement actif. Ces deux pyranes peuvent par la suite subir des modifications chimiques pour mener à la formation d'une variété de 4-désoxy hexopyrannoses. L'efficacité de ce procédé réside dans la réaction énantiosélective d'HDA, qui permet la formation de deux centres stéréogéniques. Dans le cas présent, le centre stéréogénique de la future position anomérique permettra de gérer la face d'addition de nouveaux groupements sur l'insaturation du cycle. Finalement, ces deux catalyseurs ont été choisis parce qu'ils catalysent leurs réactions d'HDA respectives dans des *ee* supérieurs à 98%. Par contre, lorsque le composé **1.81** est utilisé pour une réaction d'HDA entre un dérivé glyoxylate et le 1-méthoxy-1,3-butadiène, les *ee* et *de* réactionnels chutent drastiquement.²⁷ C'est pour cette raison que le catalyseur de Cr(III) n'a pas été retenu pour la préparation des dérivés 4-désoxy hexopyrannosyluronates.

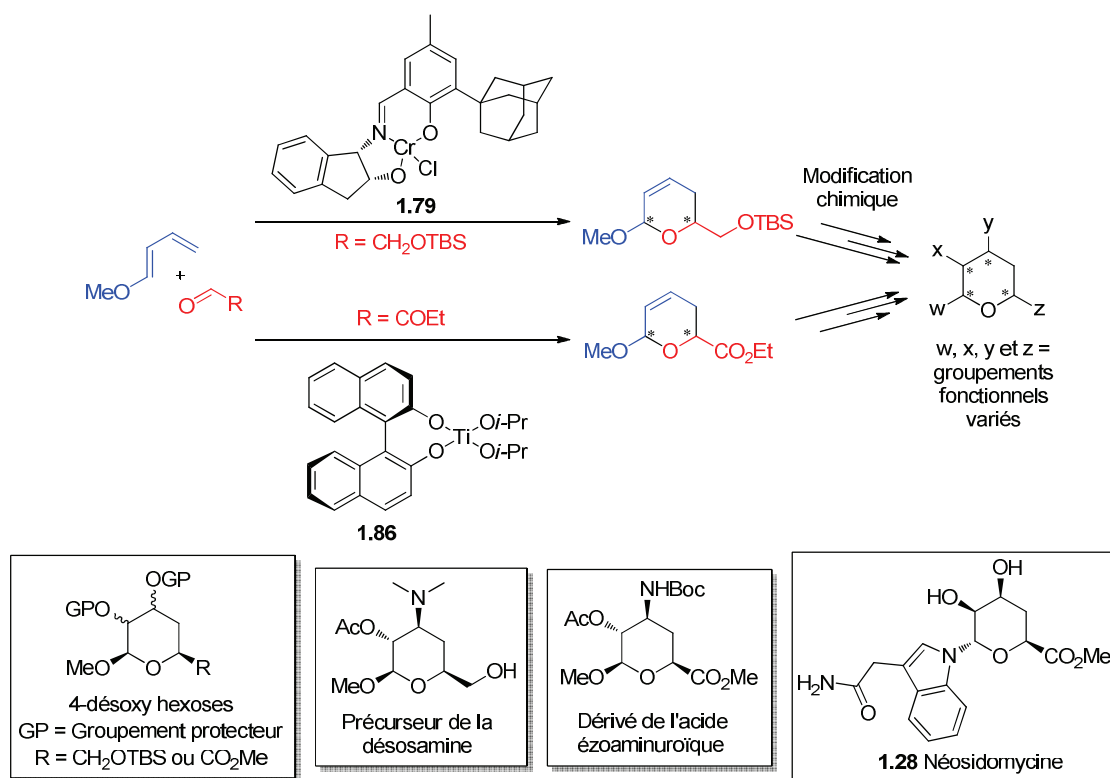


Schéma 2.1. Stratégie pour la préparation énantiosélective des 4-désoxy hexopyranoses

2.3.2. Préparation du catalyseur chiral de Cr(III) de Jacobsen

Afin de réaliser des synthèses *de novo* de 4-désoxy hexopyranoses, la réaction d'HDA sera utilisée et fera appel à la base de Schiff tridentate de Cr(III) **1.79** de Jacobsen comme catalyseur chiral. La préparation de ce dernier est bien connue dans la littérature^{4, 5} et la méthode est facilement reproductible.²⁸ Celle-ci débute par la formylation du 2-(1-adamantyl)-4-méthylphénol **2.1** suivie de la formation de la base de Schiff avec le (1*S*,2*R*)-1-amino-2-indanol **2.2** (Schéma 2.2). Finalement, la complexation avec une source de chrome(III) a permis d'obtenir le catalyseur **1.79** dans un rendement de 62% pour trois étapes. Ce rendement se compare bien avec celui décrit dans la littérature et qui est de 64%.²⁸ La seule étape de purification de cette séquence réactionnelle consiste en la trituration du produit final avec de l'acétone. Cette synthèse peut donc être réalisée à grande échelle et génère un catalyseur stable à l'air.

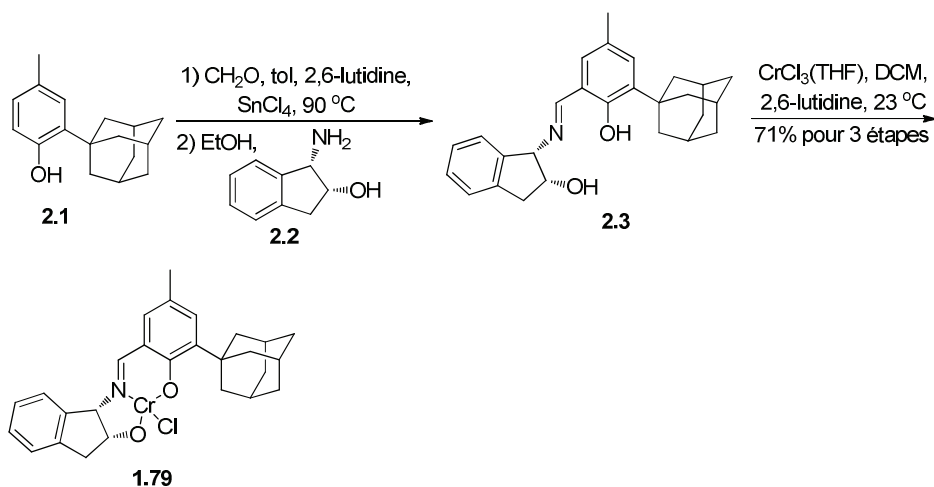
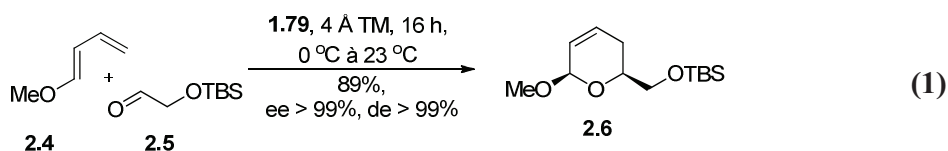


Schéma 2.2. Préparation de la base de Schiff tridentate chirale de Cr(III) 1.79

2.3.3. Préparation des dérivés 4-désoxy-*ribo*- et *xyl*-hexopyrannoses et d'un précurseur de la méthyl β-D-désosamine

La préparation du dihydropyranne **2.6** a été réalisée en mélangeant les réactifs commerciaux, le 1-méthoxy-1,3-butadiène **2.4** et le (*tert*-butyldiméthylsilyloxy)acétaldéhyde **2.5** en présence d'une quantité catalytique du composé **1.79** (1.5 mol %) et de tamis moléculaire (éq 1). Le mélange réactionnel a été agité une heure à 0 °C et 16 h à 23 °C. Une distillation au Kùgelrohr du milieu réactionnel a permis d'obtenir le composé **2.6** dans un rendement de 89% ($[\alpha]_D -55.1$ (*c* 1.1, CHCl₃); *ent*-**2.6**: $[\alpha]_D$ Litt. +55.3 (*c* 1.1, CDCl₃).²⁸ Les excès énantiomérique (>99%) et diastéréomérique (>99%) ont été déterminés à l'aide d'un GC avec une colonne chirale DNBPG.



Par la suite, le dihydropyranne **2.6** a subi une dihydroxylation stéréosélective en présence d'une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium (Schéma 2.3). Cette réaction

a mené à l'isolation d'un seul diastéréoisomère (**2.7**) dans un rendement de 70%. Ce résultat s'explique par le fait que la dihydroxylation a eu lieu sur la face la moins encombrée, c'est-à-dire la face α . Le composé **2.7** est un dérivé méthyl 4-désoxy- β -D-*ribo*-hexopyrannoside qui a été synthétisé en seulement deux étapes. Par la suite, l'orientation des alcools a permis une différenciation entre les groupements hydroxyles C-2 et C-3. En effet, lorsque le diol **2.7** a été mis en présence de 1.1 équivalent d'Ac₂O et de pyridine, une acétylation sélective s'est effectuée dans un rendement de 77% sur l'hydroxyle en position équatoriale (le moins encombré). Le Schéma 2.7 indique le composé **2.7** dans une représentation ⁴C₁(D), montrant l'hydroxyle le plus accessible (équatorial) en caractère gras. Une réaction de Mitsunobu²⁹ entre l'alcool libre résiduel et l'acide benzoïque comme nucléophile a permis d'obtenir le dérivé méthyl 4-désoxy- β -D-*xylo*-hexopyrannoside **2.9** dans un rendement de 82% avec inversion de configuration du groupement en C-3. Il est important de noter que le cycle pyranne du dérivé 4-désoxy glucopyrannoside **2.9** est orthogonalement protégé sur chacune des positions oxygénées.

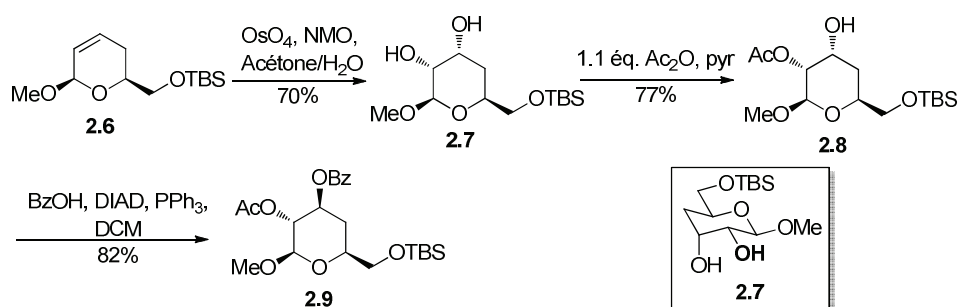


Schéma 2.3. Préparation des dérivés méthyl 4-désoxy- β -D-*ribo*- et *xylo*-hexopyrannosides **2.7** et **2.9** respectivement

Par la suite, nous avons porté notre attention sur la préparation de la désosamine. En effet, la désosamine est une composante d'antibiotiques,³⁰ tel que présenté dans la l'introduction de ce travail (Figure 1.6), ce qui justifie l'importance de trouver de nouvelles voies de synthèses. Il existe une grande variété de stratégies pour la synthèse de la désosamine³¹, parmi lesquelles plusieurs ont été décrites récemment.³² L'approche chiron est la voie de synthèse la plus utilisée pour la production de cette molécule,^{32f-h} qui peut avoir lieu *via* une *bis*-chloration du méthyl D-glucopyrannoside,³³ suivie d'une *bis*-

déchloration radicalaire ou *via* l'utilisation du nickel de Raney.³⁴ Bien que cette méthode soit très efficace pour le méthyl α -D-glucopyrannoside, elle l'est beaucoup moins pour le méthyl β -D-glucopyrannoside.³⁵ Ainsi, la cycloaddition de type HDA présentée ici représente une alternative de choix pour la préparation d'un dérivé de la méthyl β -D-désosamine.

Pour ce faire, le dihydropyranne **2.6** a été époxydé pour former le dérivé anhydro **2.10** dans un rendement de 70% (Schéma 2.4). Plusieurs réactifs et méthodes ont été testés pour l'époxydation et l'utilisation du *m*CPBA, préalablement purifié,³⁶ a donné les meilleurs résultats. Par la suite, l'ouverture de l'époxyde a été possible par un traitement avec une solution commerciale de 33% de diméthylamine dans l'éthanol. Le composé **2.11** a été isolé dans un rendement de 85% après une agitation de trois jours à 23 °C.^{32h} L'acétylation de l'alcool en position C-2 a ensuite été réalisée dans un rendement quantitatif (**2.12**) tandis que la déprotection de l'alcool silylé a eu lieu dans un rendement de 81%. Aucune méthode pour la désoxygénation de l'hydroxyle en position C-6 n'a été tentée. Il est cependant important de noter que le précurseur de la désosamine **2.13** a des propriétés antibiotiques lorsque déprotégé et lié à certains macrolides.³⁷ Différentes méthodes de désoxygénation sont présentement à l'essai pour l'achèvement de la synthèse du dérivé désosamine **2.14**.³⁸

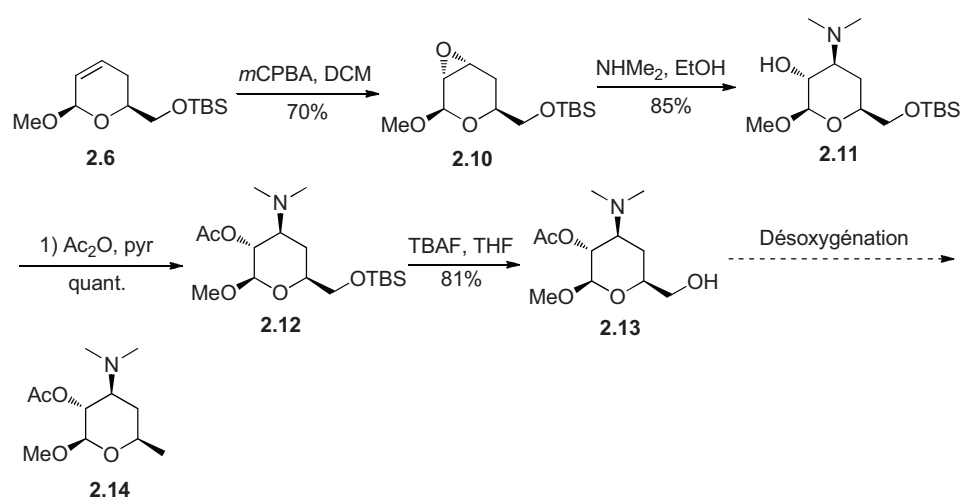


Schéma 2.4. Préparation d'un précurseur de la méthyl β -D-désosamine **2.13**

Finalement, cette section a montré une nouvelle approche pour la préparation des 4-désoxy hexopyrannosides. Le dérivé méthyl 4-désoxy- β -D-*ribo*-hexopyrannoside **2.42** a été isolé après une séquence réactionnelle de deux étapes tandis que le dérivé méthyl 4-désoxy- β -D-*xyl*o-hexopyrannoside **2.44** a été isolé avec des groupements protecteurs orthogonalement installés. De plus, un précurseur de la désosamine **2.48** a été préparé suivant une nouvelle séquence *de novo*.

2.3.4. Acide ézoaminuroïque

2.3.4.1. Introduction à l'acide ézoaminuroïque

L'acide ézoaminuroïque est un constituant des membres de la famille des ézomycines (Chapitre 1, Figure 1.6, **1.26** et **1.27**). Ces derniers composés ont été isolés d'une souche bactérienne, plus particulièrement les *Streptomyces*, et ont des propriétés antifongiques.³⁹ La structure complexe des membres de la famille des ézomycines, en plus de leurs propriétés biologiques intéressantes, en font des cibles de choix pour la synthèse totale. Plusieurs préparations stéréosélectives de l'acide ézoaminuroïque protégé ont été rapportées dans la littérature.⁴⁰ Le Schéma 2.5 présente les analyses rétrosynthétiques permettant l'accès à un dérivé de l'acide ézoaminuroïque de façon énantiopure. Premièrement, le groupe de Knapp a rapporté le dérivé lactame [3.2.1] **2.17** comme précurseur du composé **2.15**.^{40d} La molécule **2.17** provient d'une résolution de l'acide racémique **2.18** avec le (*S*)-*p*-méthoxyphénéthylamine, suivie d'une bromocyclisation. L'acide **2.18** est accessible *via* la réaction d'HDA entre le 1,3-butadiène **2.19** et le cétomalonate de diéthyle **2.20**. De cette façon, l'acide ézoaminuroïque protégé **2.15** a été isolé en 14 étapes dans un rendement global de 14%. De son côté, le groupe de Datta a montré que le dérivé de l'acide ézoaminuroïque protégé **2.16** peut être synthétisé à partir de l'intermédiaire dihydropyrannone **2.21**.^{40b} Ce dernier est accessible *via* une ouverture de l'époxyde du (*R*)-glycidol **2.23** suivie d'une acryloylation et d'une métathèse de fermeture de cycle. Le groupe de Datta a réalisé la préparation du composé **2.16** en 16 étapes dans un rendement global de 9%.

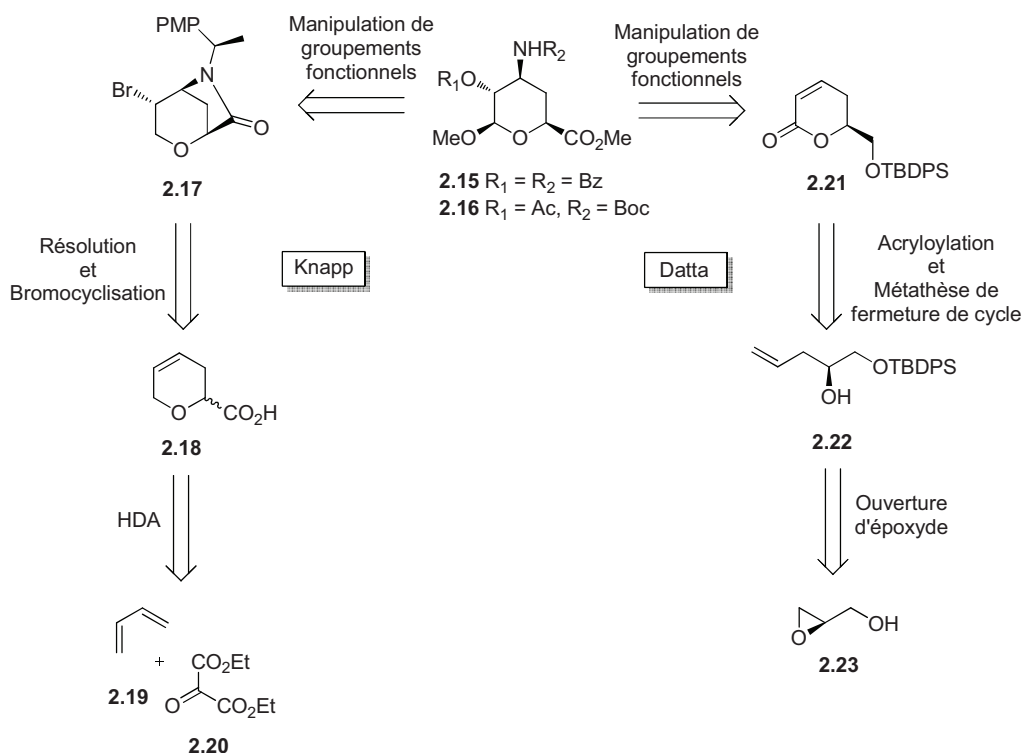


Schéma 2.5. Préparation de l'acide ézoaminuroïque protégé **2.15** par le groupe de Knapp^{40d} et **2.16** par le groupe de Datta^{40b}

Ces exemples montrent que la recherche d'une voie synthétique efficace pour la préparation d'un dérivé de l'acide ézoaminuroïque est toujours d'actualité. De plus, les rendements globaux et le nombre d'étapes de ces séquences synthétiques sont élevés et la recherche d'une voie efficace est donc nécessaire. La prochaine section exposera une préparation de **2.16** en utilisant une autre approche *de novo*.

2.3.4.2 Préparation d'un dérivé de l'acide ézoaminuroïque

Tel que mentionné dans la section précédente, l'acide ézoaminuroïque est un constituant de la famille d'antibiotiques ézomycine. Dans le but d'obtenir un dérivé glycosyluronate à partir d'une stratégie d'HDA, une voie synthétique efficace a dû être développée. Pour ce faire, nous avons tenté d'oxyder l'hydroxyle libre en position C-6 d'un précurseur préalablement obtenu. Le Schéma 2.6 présente la préparation d'un dérivé 4-désoxy- β -D-xylo-hexopyrannosiduronate de méthyle **2.25** à partir du composé **2.9**

(section 2.3.3). La synthèse débute par une déprotection de l'alcool silylé avec le TBAF menant au dérivé **2.24** dans un rendement de 94%. Par la suite, une oxydation de l'alcool primaire avec 20 mol % de TEMPO et 2,5 équivalents de bis(acétoxy)iodobenzène (BAIB) a permis d'obtenir l'intermédiaire acide glycosiduronique. Celui-ci a directement été transformé (sans purification préalable) en dérivé glycosiduronate en présence d'iodure de méthyle et d'une base pour mener au dérivé 4-désoxy- β -D-xylo-hexopyrannosiduronate de méthyle **2.25** dans un rendement de 60% pour 2 étapes.

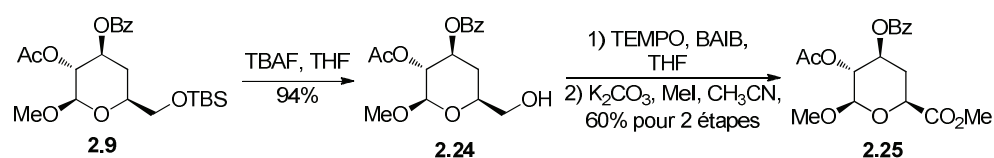


Schéma 2.6. Préparation d'un dérivé 4-désoxy- β -D-xylo-hexopyrannosiduronate de méthyle **2.25**

Puisque la méthode d'oxydation de la position C-6 s'est avérée efficace, nous avons tourné notre attention vers l'installation d'un groupement amino en position C-3, avant l'oxydation de la position C-6. Dans ce contexte, le groupement hydroxyle libre du dérivé **2.8** a été soumis aux conditions de Mitsunobu avec le DIAD et le DPPA (Schéma 2.7). Cette méthode a produit le dérivé azoture **2.26** dans un rendement de 92% avec inversion de configuration. Une séquence réactionnelle identique à celle décrite précédemment a été appliquée au composé **2.26** soit: déprotection de l'alcool silylé avec le TBAF dans un rendement de 93% (**2.27**), oxydation de l'alcool primaire avec le TEMPO et formation de l'ester méthylique pour donner le dérivé glycosyluronate **2.28**. Les dernières étapes de la préparation du dérivé de l'acide ézoaminuroïque consistent en la réduction de l'azoture en l'amine correspondante, suivie d'une protection *in situ* avec un groupement Boc. Le dérivé de l'acide ézoaminuroïque **2.16** a été isolé dans un rendement de 92% pour les deux dernières étapes. Lorsqu'on compare notre méthode de synthèse avec celle du groupe de Datta,^{40b} on s'aperçoit que notre approche est beaucoup plus efficace. En effet, nous avons obtenu le dérivé de l'acide ézoaminuroïque **2.16** en 9 étapes dans un rendement global de 18% à partir des précurseurs d'HDA ($[\alpha]_D -25.1$ (*c* 0.7, CHCl₃), *pf* = 157-157.5 °C), comparativement à la séquence réactionnelle du groupe

de Datta qui a lieu en 16 étapes dans un rendement global de 9% ($[\alpha]_D -26.2$ (c 0.7, CHCl_3), $\text{pf} = 158\text{-}160$ °C).

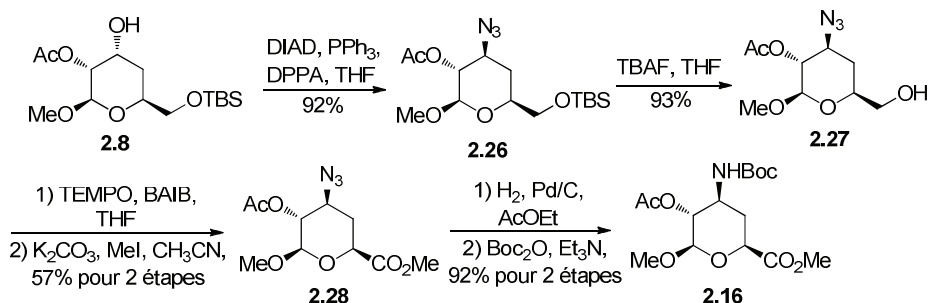
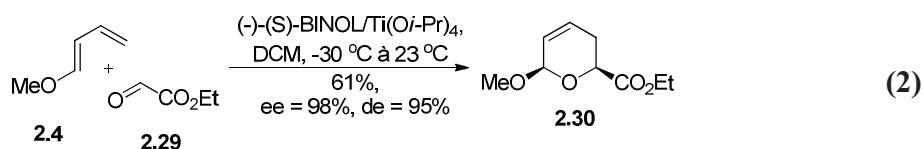


Schéma 2.7. Préparation d'un dérivé de l'acide ézoamunuroïque **2.16**

Le problème associé à cette première séquence réactionnelle est l'obtention du faible rendement lors de la formation de l'ester en position C-6. Pour cette raison, une stratégie employant une réaction d'HDA permettant l'obtention d'une fonction ester à la position C-6 serait souhaitable. Pour ce faire, nous avons employé la méthode développée par le groupe de Kalesse²⁶ faisant appel à une cycloaddition d'HDA catalysée par un complexe binaphtol-titane (éq 2). Un complexe de titane généré à partir du (-)-(*S*)-BINOL et du $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ a catalysé la réaction entre le 1-méthoxy-1,3-butadiène **2.4** et le glyoxylate de méthyle **2.29**. Un spectre RMN ^1H du brut réactionnel a permis de déceler la présence d'un seul diastéréoisomère, tandis qu'une chromatographie éclairée a permis d'isoler le produit **2.30** ($[\alpha]_D -45.1$ (c 1.0, CHCl_3), $[\alpha]_{\text{Dlitt.}} +45.6$ (c 1.0, CHCl_3)²⁶ dans un rendement de 61%. La pureté optique (95%) a été déterminée à l'aide du GC avec une colonne chirale DNBPG.



Avec le dihydropyranne **2.30** en main, la synthèse de l'acide ézoaminuroïque a aisément été complétée avec une dihydroxylation catalytique, suivie d'une transformation de l'ester éthylique en ester méthylique (Schéma 2.8). L'unique diastéréoisomère isolé

(**2.31**) a été monoacétylé tel que précédemment dans un rendement de 70%. Le groupement hydroxyle libre du composé **2.32** a subi une réaction de Mitsunobu avec le DIAD et le DPPA pour générer le dérivé azoture **2.28**. Suivant cette nouvelle séquence synthétique, l'azide ézoaminuroïque a été isolé en 7 étapes à partir du précurseur de la réaction d'HDA, dans un rendement global de 18%, permettant ainsi une économie de deux étapes réactionnelles avec un rendement final similaire de 18%.

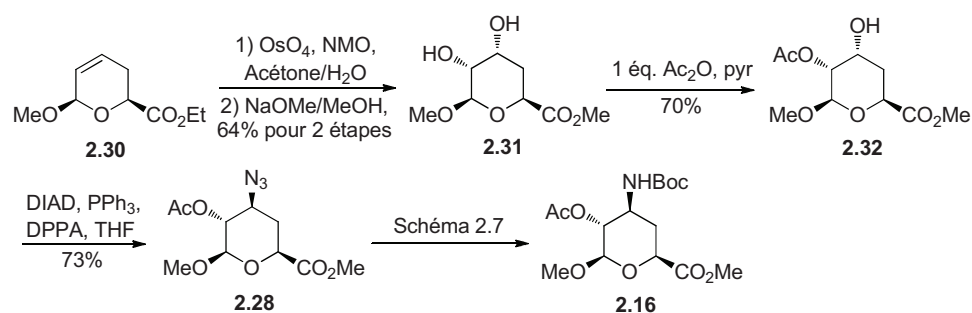


Schéma 2.8. Deuxième voie synthétique pour la préparation d'un dérivé de l'acide ézoaminuroïque **2.16**

Pour conclure, une nouvelle stratégie pour une préparation énantiosélective d'un dérivé de l'acide ézoaminuroïque a été accomplie. Les deux voies synthétiques présentées sont similaires au point de vue du rendement global, mais la voie utilisant un HDA avec le glyoxylate d'éthyle **2.29** permet d'obtenir le composé **2.16** en un plus petit nombre d'étapes.

2.3.5. Néosidomycine

2.3.5.1. Introduction à la néosidomycine

La néosidomycine (**1.28**) (Figure 1.6) a été isolée en 1979 d'une souche de *Streptomyces hygroscopicus* par le groupe de Furuta.⁴¹ Cet indole-*N*-glycosyle fait partie d'une famille incluant trois autres membres, soient le SF-2140 (**1.29**),⁴² la kahakamide A (**1.30**) et la kahakamide B (**1.31**) (Figure 1.6).⁴³ La néosidomycine (**1.28**) possède de faibles propriétés antibiotiques envers les bactéries Gram-négatives et ne semble pas

active contre les bactéries Gram-positives.⁴¹ D'autre part, la SF-2140 (**1.29**) a démontré des propriétés antibactériennes contre les bactéries à la fois Gram-positives et Gram-négatives, en plus d'avoir des propriétés d'antiprolifération envers le virus de l'influenza.⁴² La structure originellement proposée pour la néosidomycine est montrée à la Figure 2.2 et a été déduite à partir, entre autre, d'un spectre RMN ¹H, assumant une conformation chaise ⁴C₁(D) de la molécule.⁴¹

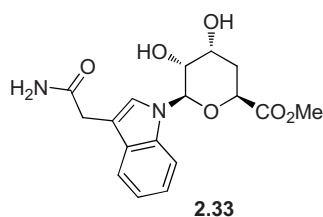


Figure 2.2. Structure originellement proposée pour la néosidomycine (**2.33**)⁴¹

De tous les membres de la famille des indole-*N*-glycosyles, une seule stratégie de synthèse a été rapportée et a été appliquée à la préparation de la néosidomycine (**1.28**) et du SF-2140 (**1.29**).⁴⁴ La préparation, réalisée par le groupe de Wightman, sera ici décrite. Cette synthèse utilise une approche chiron débutant avec la protection du méthyl α -D-mannopyrannoside **2.34** sous la forme du bis-isopropylidène en milieu acide suivie par l'hydrolyse sélective du 4,6-isopropylidène en milieu basique (Schéma 2.9).⁴⁵ La benzylation sélective de l'alcool primaire **2.35** a par la suite permis la préparation du dérivé 4-thiocarbonylimidazolide **2.36**.⁴⁶ Une réduction radicalaire a été effectuée en présence de tributylétain dans le toluène donnant accès au dérivé 4-désoxy hexopyrannoside dans un rendement de 87%. Ensuite, la déprotection de l'hydroxyle protégé par un groupement ester a généré le dérivé méthyl 4-désoxy-D-*lyxo*-hexopyrannoside **2.37**.⁴⁷ Le groupement alcool primaire présent sur le composé **2.37** a ensuite été transformé en groupement méthyl uronate (**2.38**) par la méthode d'oxydation de Sharpless à base de ruthénium, suivie d'une méthylation au diazométhane.⁴⁸ Par la suite, après l'installation des 2,3-di-*O*-pivaloyles,⁴⁹ la préparation d'un chlorure de glycosyle **2.40** a été effectuée dans un rendement de 96%.

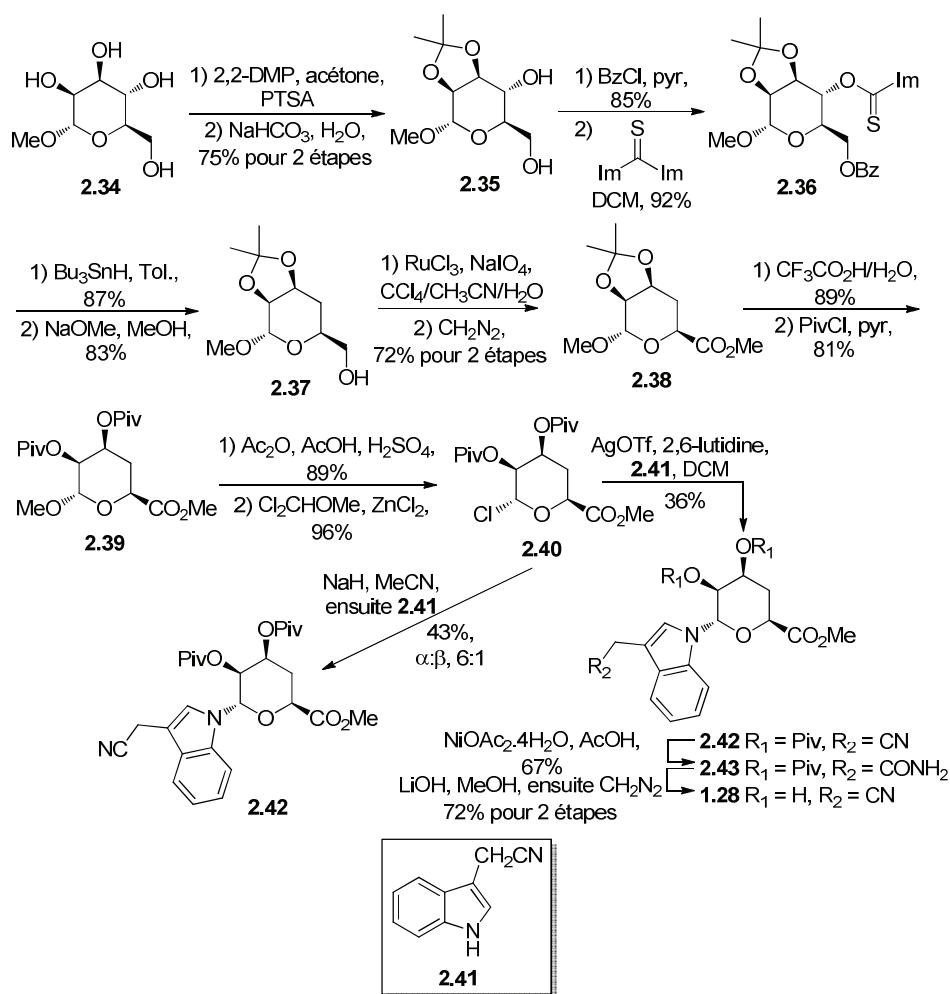


Schéma 2.9. Préparation de la néosidomycine (**1.28**) *via* une approche chiron, réalisée par le groupe de Wightman⁴⁴

L'étape-clé a consisté en la création du lien entre l'unité indole et le glucide. Pour ce faire, le traitement du chlorure de glycosyle avec le sel de sodium de **2.41** a donné un mélange anomérique inséparable d'indole-*N*-glycosyle dans un rendement de 43% (6:1, α:β). Afin d'obtenir uniquement l'indole-*N*-glycosyle de configuration α, le chlorure de glycosyle **2.40** a été traité avec le trifluorométhanesulfonate d'argent, la 2,6-lutidine et l'indole **2.41**. Uniquement l'α-indole-*N*-glycosyle **2.42** a été isolé dans un faible rendement de 36%. L'achèvement de la synthèse a été accompli avec la conversion du groupement nitrile en amide primaire, puis avec la déprotection des groupements hydroxyles, suivant une séquence en deux étapes: *i*) saponification des esters en présence

d'hydroxyde de lithium et *ii*) reformation de l'ester de méthyle à l'aide du diazométhane. La néosidomycine (**1.28**) a été isolée dans un rendement total de 3%, nécessitant 16 étapes à partir du méthyl α -D-mannopyrannoside **2.34**. L'utilisation d'une approche *de novo* ainsi que l'optimisation de l'étape-clé de cette synthèse (union de l'unité indole et du glucide) permettrait d'obtenir la néosidomycine plus efficacement. Il est important de noter que le SF-2140 (**1.29**) a été préparé suivant une méthode similaire, mais utilisant un dérivé indole différent comme partenaire pour l'étape-clé.

Notre analyse rétrosynthétique (Schéma 2.10) montre que la néosidomycine (**1.28**) pourrait être préparée *via* l'union d'un glycosyle donneur et du 3-cyanométhylindole (**2.41**). La formation d'un lien indole-*N*-glycosyle de type α peut être générée *via* une participation anchimérique d'un ester en position *O*-2 sur l'unité saccharidique. À l'instar du groupe de Wightman, le choix des pivaloyles comme groupements protecteurs est apparu évident.⁴⁴ Par la suite, le glycosyle donneur pourrait aussi être fabriqué suivant deux approches complémentaires. Premièrement, une nouvelle approche chiron débutant avec le méthyl α -D-mannopyrannoside **2.34** permettrait la formation du glycosyle donneur désiré. Deuxièmement, une approche *de novo* pourrait débiter avec les dihydropyranes **2.6** et **2.30**. Il a été montré dans les sections précédentes que les dérivés méthyl 4-désoxy- β -D-*ribo*-hexopyrannosides peuvent facilement être accessibles *via* une simple dihydroxylation. Compte tenu que le glycosyle donneur (Schéma 2.10) a une configuration 4-désoxy- β -D-*lyxo*-hexopyrannoside, une nouvelle méthode de synthèse doit être appliquée pour l'obtention de ce type de configuration. Les prochaines sections présenteront dans un premier temps la synthèse des glycosyles donneurs *via* une approche chiron, suivie de l'approche *de novo*. Finalement, l'achèvement de la préparation de la néosidomycine (**1.28**) sera présenté et accompagné d'une évaluation biologique préliminaire de celle-ci sur la ConA par FACS.

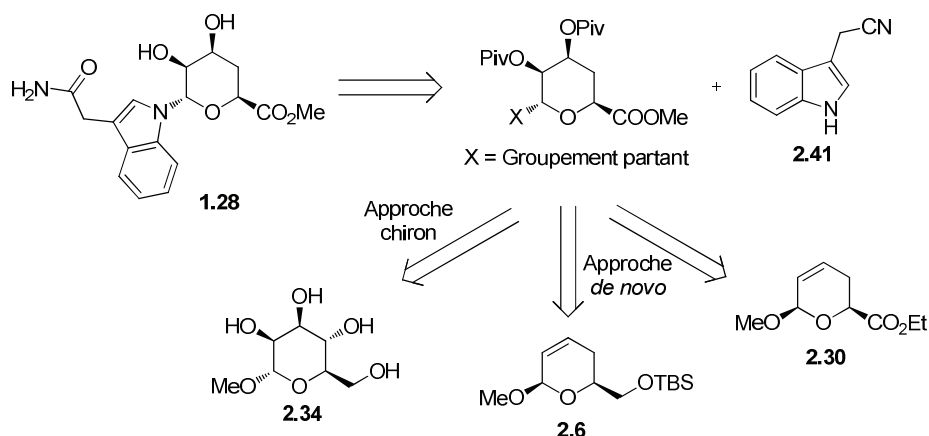


Schéma 2.10. Analyse rétrosynthétique de la néosidomycine (**1.28**)

2.3.5.2. Approche chiron

La stratégie synthétique que nous proposons pour fabriquer le glycosyle donneur repose sur la préparation d'un dérivé mannosyluronate de méthyle, suivie d'une désoxygénation de l'hydroxyle en position 4. De plus, cette stratégie devrait permettre une production à grande échelle (de l'ordre du gramme) du produit désiré. Pour ce faire, plusieurs voies synthétiques ont été tentées. La première préconise la préparation du dérivé mono-isopropylidène **2.35** à partir du méthyl α -D-mannopyranoside **2.34** dans un rendement de 75% (Schéma 2.11).⁵⁰ Par la suite, le dérivé alcool primaire **2.35** a été oxydé en acide après réaction avec TEMPO/BAIB, pour être ensuite transformé en groupement ester de méthyle **2.44** dans un rendement de 71% pour deux étapes.⁵¹ La désoxygénation de l'hydroxyle résiduel a été réalisée dans des conditions classiques. L'utilisation du thiocarbonyle diimidazole a permis de former le composé **2.45** dans un rendement de 63%. La désoxygénation radicalaire a été effectuée en présence d'AIBN et de Bu_3SnH dans le toluène à reflux pour mener au dérivé 4-désoxy- β -D-*lyxo*-hexopyranosiduronate de méthyle **2.46** dans un rendement de 62%. Par la suite, le clivage du 2,3-isopropylidène a été effectué en milieu acide dans un rendement de 75% et les groupements hydroxyles ont été estérifiés en présence du chlorure de pivaloyl dans un rendement de 91%, formant le composé **2.39**.

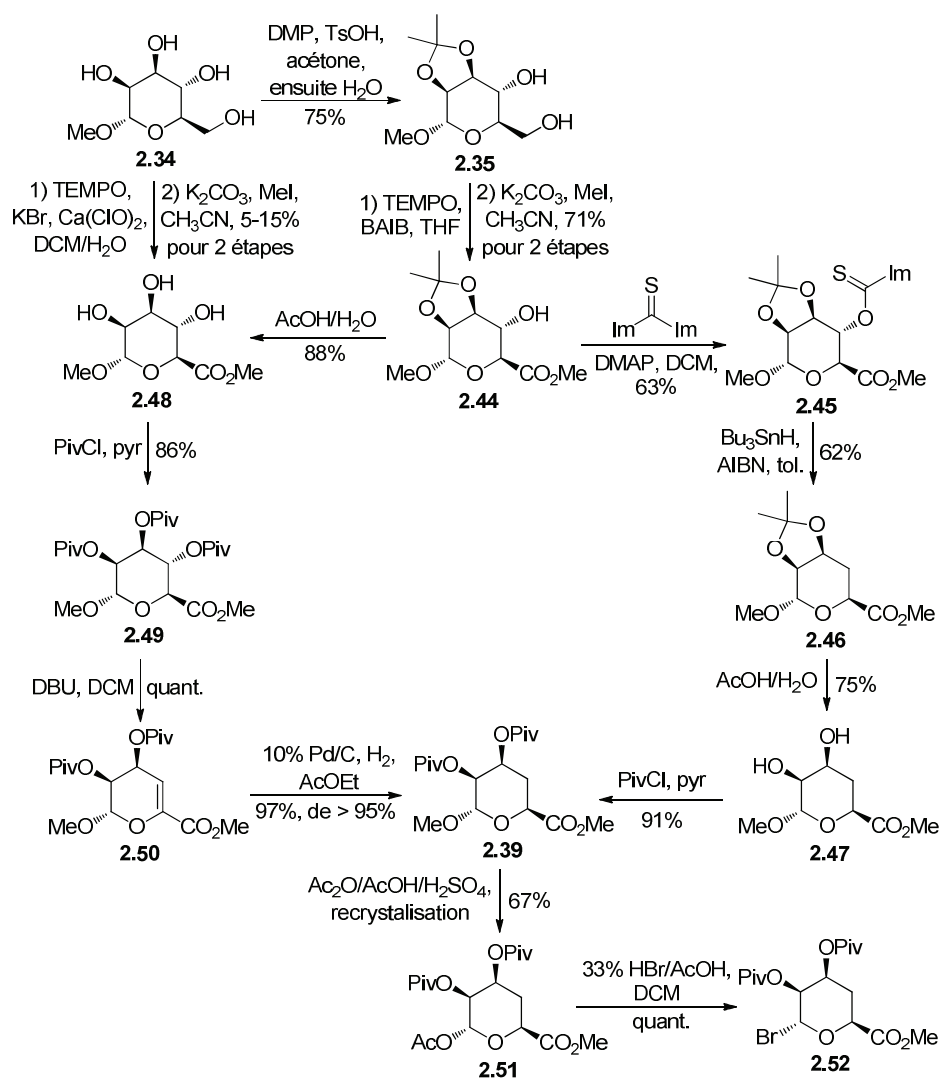


Schéma 2.11. Approche chiron pour la préparation des intermédiaires **2.39**, **2.51** et **2.52**

Dans le but de déterminer la meilleure voie synthétique pour la préparation du composé **2.39**, une autre méthode de désoxygénation a été tentée. Dans un premier temps, l'oxydation de l'alcool primaire du méthyl α -D-mannopyranoside **2.34** a donné le méthyl mannosiduronate de méthyle **2.48** (après un traitement basique en présence de MeI) dans de faibles rendements variant entre 5 et 15% pour deux étapes.⁵² Cette réaction s'est avérée non reproductible lorsque réalisée à grande échelle (supérieure à 1 gramme). En outre, le composé **2.48** a pu être obtenu *via* le clivage de l'isopropylidène **2.44** en milieu acide dans un rendement de 88%. L'estérification du dérivé triol **2.48** a été accomplie dans des conditions standard, avec un rendement de 86%. Par la suite, la

formation d'un dérivé méthyl 4-désoxy-L-*thréo*-hex-4-énopyrannosiduronate **2.50** a été réalisée en présence de DBU dans un rendement quantitatif.⁵³ La réduction catalytique de la double liaison du composé **2.50** a ensuite été réalisée dans un rendement de 97% en présence de Pd/C et d'hydrogène gazeux. Le spectre RMN ¹H du brut réactionnel n'a pas décelé la présence d'un autre diastéréoisomère (glucide de configuration L). Finalement, une acétolyse du composé **2.39** a donné l'ester anomérique dans un rendement de 83% ($\alpha:\beta = 6:1$). Bien que les deux diastéréoisomères aient été inséparables par chromatographie sur gel de silice, une recristallisation dans le pentane a permis l'obtention d'un seul isomère (α) **2.51** dans un rendement de 67%. La configuration α a pu être déterminée *via* la constante de couplage directe entre le proton et le carbone (91.3 ppm) anomérique ($^1J_{C-H}$). Une constante de couplage de 177.8 Hz a été déterminée, confirmant la configuration α du groupement anomérique (une constante $^1J_{C-H}$ de 160 Hz correspond généralement à une configuration β).⁵⁴

Par la suite, la préparation d'un deuxième glycosyle donneur a été réalisée en traitant le composé **2.51** dans un mélange de 33% HBr/AcOH pour former le dérivé α -bromé **2.52** dans un rendement quantitatif (Schéma 2.16). Il est important de noter que le composé **2.52** se décompose lorsque conservé plus d'une semaine à 4 °C. À la lumière des résultats obtenus, la séquence réactionnelle la plus efficace pour la synthèse du glycosyle donneur **2.51** s'est avérée être la préparation du composé **2.48** qui provient de l'intermédiaire **2.44** (rendement global de 26% pour 8 étapes). Finalement, l'approche chiron est très efficace pour l'obtention des dérivés 4-désoxy- β -D-*lyxo*-hexopyrannosiduronate de méthyle et une nouvelle stratégie impliquant l'hydrogénation catalytique d'un dérivé ènopyrannosiduronate provenant d'un dérivé mannopyrannoside a été présentée.

2.3.5.3. Approche *de novo*

Bien que l'approche chiron se soit avérée efficace pour la préparation d'un glycosyle donneur, une approche *de novo* permettrait une synthèse plus rapide. Pour ce faire, la dihydroxylation catalytique du dihydropyranne **2.6** s'effectue sur la face α la

moins encombrée et permet d'obtenir des dérivés méthyl 4-désoxy- β -D-*ribo*-hexopyrannosides (Schéma 2.3). Afin de générer des dérivés de type méthyl 4-désoxy-*lyxo*-hexopyrannosides, une dihydroxylation asymétrique de Sharpless a été tentée sur le dihydropyranne **2.6**.⁵⁵ L'utilisation des réactifs commerciaux AD-mix- α ou AD-mix- β n'ont pas permis l'obtention du produit final désiré. Ces résultats sont en accord avec ceux présentés dans la littérature pour une dihydroxylation d'une double liaison dans un cycle à six membres avec un centre chiral en α de celle-ci.⁵⁶ Pour une approche du tétraoxyde d'osmium sur la face β du dihydropyranne **2.6**, l'installation d'un groupement anomérique en position α constitue une stratégie prometteuse. Pour ce faire, le produit de la réaction d'HDA **2.6** a été mis en présence de PPTS et d'*i*-PrOH et cela a permis l'isolation du composé **2.53** dans un rendement de 99% (Schéma 2.12). Notons que le TsOH ou le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ont été inefficaces pour la formation du composé **2.53**. Comme prévu, la dihydroxylation catalytique avec le tétraoxyde d'osmium a été dirigée grâce au groupement *iso*-propyle anomérique, donnant accès au groupement diol **2.54** dans un rendement de 86%.

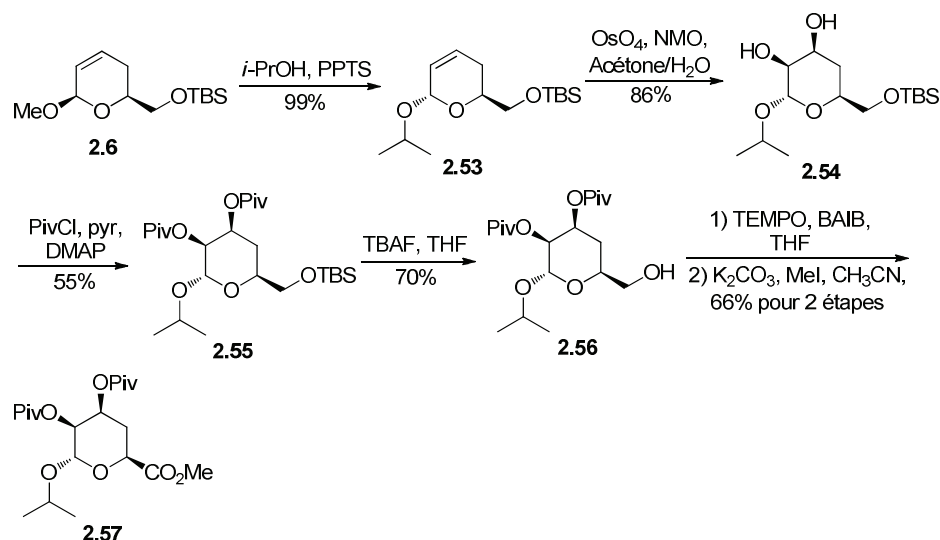


Schéma 2.12. Préparation de l'intermédiaire **2.57**

Comme précédemment, la confirmation de la configuration α du groupement anomérique a pu être déterminée *via* la constante de couplage entre H-1 et C-1 (98.1

ppm) anomérique ($^1J_{C-H}$). Une constante de couplage de 168.3 Hz a été déterminée, confirmant la configuration α du groupement *O*-isopropyle.⁵⁴ La configuration des hydroxyles a été confirmée à l'aide d'expériences NOE (Figure 2.3). Ainsi, en irradiant le proton H-3: H-2 (2.0 %), H-4 (2.7 %) et H-5 (1.7 %) ont montré une forte interaction.

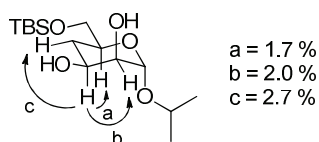


Figure 2.3. Conformation 4C_1 (D) et certains effets NOE du composé **2.54**

Par la suite, la protection du dérivé diol **2.54** a été réalisée dans des conditions classiques et la déprotection de l'alcool silylé a été accomplie dans un rendement de 70% (Schéma 2.12). Le composé **2.56** a par la suite été oxydé en acide, tel que décrit précédemment et ce dernier a directement été transformé en ester de méthyle **2.57** dans un rendement de 66% pour deux étapes.

La préparation de l'intermédiaire **2.57** a aussi été réalisée à partir du dihydropyranne **2.30** (Schéma 2.13). Comme précédemment, l'anomérisation en présence d'*i*-PrOH et de PPTS a été effectuée dans un rendement de 89%. La dihydroxylation catalytique suivie d'un traitement avec le méthoxyde de sodium a donné le dérivé diol **2.59** dans un rendement combiné de 67%. Finalement, l'obtention du composé **2.57** a été possible à l'aide d'une protection des hydroxyles dans un rendement de 83%.

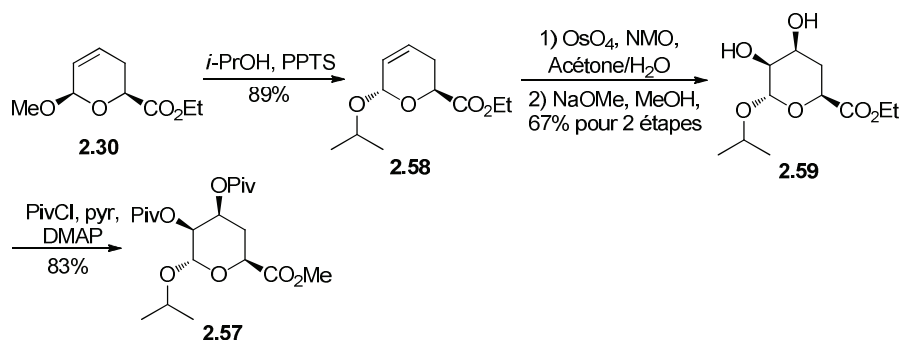
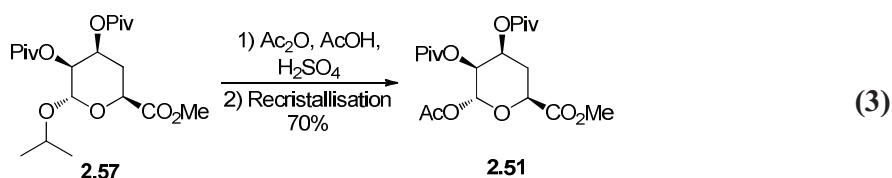


Schéma 2.13. Deuxième voie de synthèse pour la préparation de l'intermédiaire **2.57**

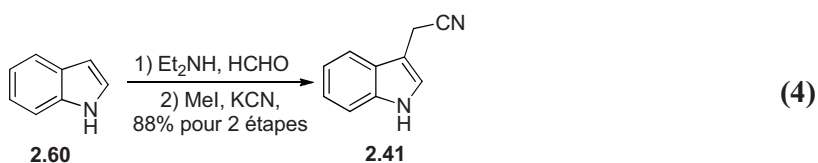
Finalement, l'intermédiaire **2.51** a aisément été préparé *via* une acétylolyse en milieu acide à partir du composé **2.57** dans un rendement de 70% après recristallisation de l'anomère α (éq 3).



Pour conclure, l'approche *de novo* a permis d'obtenir des dérivés de types 4-désoxy-*lyxo*-hexopyranoses. Au point de vue stratégique, une acétylolyse des dihydropyrannes **2.6** ou **2.30** permettrait de soustraire une étape réactionnelle. Cependant, toutes les méthodes pour la préparation de dérivés α -O-acétyl-dihydropyrannes ont échoué. La synthèse la plus efficace de **2.51** *via* une approche *de novo* a été réalisée à partir d'une séquence réactionnelle de 6 étapes dans un rendement global de 35% à partir du dihydropyranne **2.30**.

2.3.5.4. Achèvement de la préparation de la néosidomycine

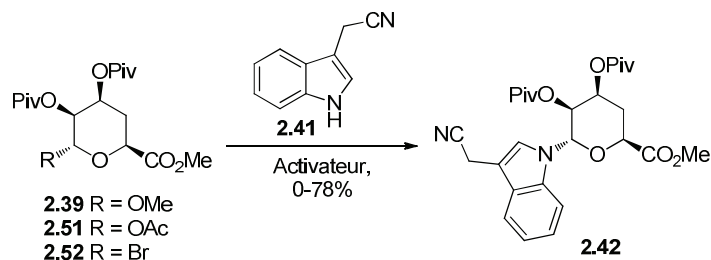
La prochaine étape pour l'achèvement de la synthèse de la néosidomycine est basée sur le couplage entre un glycosyle donneur et le 3-cyanométhylindole **2.41**. La synthèse de ce dernier a été rapportée récemment dans la littérature et inclut une séquence réactionnelle en deux étapes, telle que décrite dans l'équation 4.⁵⁷ Ainsi, le 3-cyanométhylindole (**2.41**) a été isolé dans un rendement de 88% pour 2 étapes, à partir de l'indole (**2.60**) disponible commercialement.



La synthèse de la néosidomycine réalisée par le groupe de Wightman fait appel à un couplage entre un chlorure de glycosyle **2.40** et le 3-cyanométhylindole (**2.41**) (Schéma 2.11). Ce couplage est activé par le triflate d'argent et a fourni le produit désiré dans un rendement de 36%. Dans l'espoir d'augmenter les rendements de cette réaction, ce même groupe a formé le sel de sodium de **2.41** pour le faire réagir avec le chlorure de glycosyle donneur **2.40** dans les conditions de Robins.⁵⁸ Ainsi, le produit de couplage a été isolé dans un rendement de 44% et ce, avec une contamination inséparable (*via* chromatographie éclairée) de l'anomère β .⁴⁴ Donc, le défi synthétique de ce couplage était *i*) l'obtention d'un rendement plus élevé à partir d'un glycosyle donneur méthylé **2.39**, acétylé **2.51** ou bromé **2.52** en position anomérique et en plus *ii*) isoler uniquement l'anomère α . L'optimisation de la réaction de couplage est présentée dans le Tableau 2.1. Tout d'abord, le bromure de glycosyle **2.52** a été mis en présence d'Ag₂O dans le toluène et le produit de départ a été récupéré (entrée 1) ou s'est dégradé (entrée 2) en chauffant le milieu réactionnel à 60 °C pendant 2 h.⁵⁹ À partir de ces résultats négatifs, le triflate d'argent a été employé comme activateur en présence de la 2,6-lutidine. L' α -indole-*N*-glycosyle **2.42** a été isolé dans un rendement de 30% (entrée 3) et tous les essais tentés afin d'optimiser cette réaction ont mené à une diminution drastique du rendement.⁶⁰

Pour ces raisons, notre attention s'est portée vers l'utilisation du glycosyle donneur **2.51**, en présence d'acide de Lewis et de Bronsted. Ainsi, le TfOH (entrée 4), TMSOTf (Entrée 5) ou encore le BF₃·OEt₂ (entrée 6) a été ajouté à une solution de **2.51** et de **2.41** dans le DCM pendant 16 h à 24 °C. Le résultat le plus prometteur a été obtenu en faisant appel au BF₃·OEt₂ et l'isolation de l'indole-*N*-glycosyle **2.42** a été réalisée dans un rendement de 41%. Aucune présence de l'anomère β n'a été observé par spectroscopie RMN ¹H du brut réactionnel.

Tableau 2.1. Optimisation du couplage entre les glycosyles donneurs **2.39**, **2.51** et **2.52** et le 3-cyanométhylindole (**2.41**) pour la préparation du dérivé α -indole-*N*-glycosyle **2.42**



Entrée	Produit de départ	Activateur/additif	Temps de pré-activation (h)	Rendement (%) ^a
1	2.52	Ag ₂ O	0	0
2	2.52	Ag ₂ O ^b	0	0 ^c
3	2.52	AgOTf/2,6-lutidine	0	30
4	2.51	TfOH	0	0
5	2.51	TMSOTf	0	35
6	2.51	BF ₃ ·OEt ₂	0	41
7	2.51	BF ₃ ·OEt ₂	1	51
8	2.51	BF ₃ ·OEt ₂	3	67
9	2.51	BF₃·OEt₂	4	78
10	2.51	BF ₃ ·OEt ₂	5	62
11	2.39	BF ₃ ·OEt ₂	4	0
12	2.39	TMSOTf	4	12
13	2.39	TfOH	4	0 ^c

^aLes rendements réfèrent à des produits isolés purs.

^bLe milieu réactionnel a été chauffé à 60 °C pendant 2 heures.

^cDégradation du produit de départ.

Par la suite, le temps de pré-activation du glycosyle donneur (c'est-à-dire le temps d'agitation entre le glycosyle donneur et l'acide de Lewis avant l'ajout de l'indole nucléophile **2.41**) a été optimisé (entrées 6-10). Ainsi, une pré-activation de 4 h entre le composé **2.42** avec l'acide de Lewis est nécessaire avant l'ajout du 3-cyanométhylindole **2.41** (entrée 9). L'intermédiaire **2.42** a été isolé dans un rendement de 78% avec, encore une fois, présence d'un seul anomère (α) dans le brut réactionnel. Ensuite, nous avons tenté cette réaction sur le dérivé **2.39** dans les conditions optimisées décrites précédemment (entrées 11-13). Aucun résultat satisfaisant n'a été obtenu, et ce, avec l'utilisation de trois différents acides de Lewis. Étant satisfaits du rendement de ce couplage difficile (entrée 9), nous avons décidé de poursuivre la synthèse de la néosidomycine.

Les dernières étapes pour la préparation de la néosidomycine (**1.28**) sont présentées dans le Schéma 2.14. Le groupement nitrile du composé **2.42** a été transformé en amide **2.43** à l'aide de l'acétate de nickel hydraté dans un rendement de 67%. Étant donné que nous voulions éviter l'utilisation d'une base forte suivie d'un traitement avec le diazométhane, nous avons tenté le clivage des pivaloates en une seule étape suivant plusieurs protocoles. L'utilisation de KCN éthanolique,⁶¹ d'oxyde de tributylétain⁶² ou même d'hydroxyde de tétrabutylammonium⁶³ n'a donné aucun résultat positif. L'emploi d'une solution 1M de NaOMe dans le méthanol a mené à la néosidomycine (**1.28**) dans un rendement de 35% après quatre jours d'agitation. Toutes les tentatives d'optimisation de cette réaction (temps d'agitation, température, concentration et nombre d'équivalents de méthoxyde de sodium) ont été infructueuses. Il est important de noter qu'un rendement corrigé de 97% est obtenu après récupération du produit de départ. Ainsi, la réaction est lente, mais aucune décomposition du substrat n'est observée dans ces conditions.

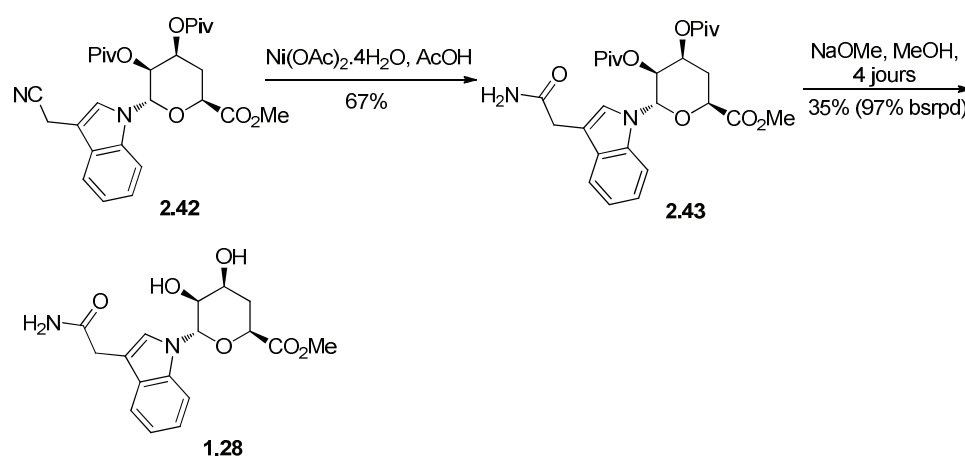


Schéma 2.14. Dernières étapes pour la préparation de la néosidomycine (**1.28**)

La néosidomycine (**1.28**) ($[\alpha]_{\text{D}} +50.3$ (c 0.5, MeOH), $\text{pf} = 92\text{-}95$ °C) a été préparée en 11 étapes et dans un rendement de global de 13% à partir du méthyl α -D-mannopyrannoside **2.34** (approche chiron). De plus, l'approche *de novo* la plus efficace a permis de préparer la néosidomycine (**1.28**) en 9 étapes, dans un rendement global de 18%. Ces deux approches constituent une amélioration de la synthèse existante de la

néosidomycine (**1.28**) ($[\alpha]_D +51.0$ (c 0.5, MeOH), $pf = 93-103$ °C),⁴¹ réalisée en 16 étapes et dans un rendement global de 3%.⁴⁴

2.3.5.5. Évaluations biologiques préliminaires de la néosidomycine

L'affinité de la néosidomycine (**1.28**) pour la lectine concanavaleine-A (ConA) a été analysée par cytométrie de flux (*fluorescence-activated cell sorting* ou FACS) en faisant appel à la lignée cellulaire cancéreuse U87. Une explication détaillée de ce test biologique sera présentée, puisque des dérivés mannosyles synthétisés dans le Chapitre 3 ont aussi été évalués à partir de ce même test. Notons que les évaluations biologiques ont été réalisées par le groupe du professeur Borhane Annabi à l'Université du Québec à Montréal.

Le FACS est une méthode d'analyse qui est grandement utilisée en biochimie pour l'analyse de protéines spécifiques à la surface cellulaire en plus de mesurer l'abondance de certains métabolites et protéines intracellulaires.⁶⁴ Le FACS est également utilisé afin de quantifier des sous-populations hétérogènes de cellules en analysant leur volume et leur taille. Le plus grand avantage de cette technique réside dans le fait qu'il est possible d'analyser simultanément plusieurs paramètres d'une large population de cellules (quelques milliers) en seulement quelques secondes. En effet, le FACS mesure l'intensité de fluorescence émise par les cellules en plus d'analyser les signaux optiques ou physiques émis par une particule coupant le faisceau lumineux d'un laser. La lumière réémise (par diffusion ou fluorescence) intrinsèque des particules correspond aux phénomènes de diffusion lumineuse liés aux dimensions de la particule, à sa structure interne ou à l'auto-fluorescence de certaines cellules. La fluorescence détectée par l'appareil peut également être obtenue par des marquages spécifiques de structures cellulaires. Ces signaux séparés par des filtres optiques sont collectés par des photomultiplicateurs, amplifiés, numérisés et traités à l'aide d'un logiciel. Les signaux optiques recueillis ont une intensité corrélée avec des propriétés particulières. Ce procédé d'analyse individuelle (cellule par cellule) est multiparamétrique et peut s'effectuer à la vitesse de plusieurs milliers d'événements par seconde. L'ordinateur calcule les données

statistiques associées soit à la lumière diffusée, la lumière absorbée ou celle émise par fluorescence.⁶⁵

Dans notre cas, le test assisté du FACS a utilisé des cellules gliales U87. Ces cellules sont cancéreuses et sont membres de la famille des glioblastomes.⁶⁶ Les cellules U87 représentent un modèle expérimental de choix pour l'étude du cancer du cerveau et également pour l'étude des neuropathologies comme l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer ou encore la maladie de Parkinson.⁶⁷ Ces travaux sont basés sur les découvertes effectuées par le groupe de Nakata, consistant en la détermination des complexes bi-antennaires de mannose à la surface des cellules U87.⁶⁸ La ConA a été utilisée comme protéine de référence pour se lier aux cellules U87⁶⁹ et a été conjuguée au fluorochrome de fluorescéine isothiocyanate (ConA-FITC), puis incubée avec les cellules U87. Tout d'abord, une étape préliminaire de standardisation a été réalisée pour déterminer la concentration de ConA permettant une émission fluorescente quantifiable et linéaire.⁷⁰ Cette expression a été répertoriée sur une courbe standard pour déterminer la concentration idéale pour les tests qui a été établie à 5 µg/mL de ConA. Le principe de cette technique repose sur l'efficacité d'une molécule à compétitionner avec la liaison entre la ConA-FITC et les cellules U87.

Dans notre cas, une évaluation FACS permet de déterminer si un inhibiteur mannosylé synthétique possède une meilleure affinité pour la ConA que les cellules cancéreuses U87. La ConA possède un domaine de reconnaissance pour le D-mannose présent à la surface cellulaire et donc, le méthyl α -D-mannopyranoside (**2.34**) a été utilisé comme référence interne. La Figure 2.4 montre l'évaluation de **2.34** sur le complexe ConA-FITC-U87. L'abscisse représente l'intensité de fluorescence et l'ordonnée indique le compte cellulaire (exprimé en log). La courbe en gris à gauche correspond à la fluorescence naturelle totale des cellules U87 seules. La courbe verte représente celle du complexe initial ConA-U87. Enfin, la quantification de la fluorescence induite par les cellules U87 libérées par l'action d'un inhibiteur monovalent **2.34** est traduite par la courbe en rouge. En fait, l'activité d'un inhibiteur est directement évaluée selon la tendance du déplacement de la courbe correspondant à la fluorescence

des cellules cancéreuses libres en rouge. Afin de répertorier l'efficacité de nos composés, nous avons transformé les résultats logarithmiques en pourcentages de libération des cellules cancéreuses. Plus le pourcentage est élevé (plus la courbe rouge se déplace vers la gauche), plus l'action des inhibiteurs est bonne. Ainsi, l'action du méthyl α -D-mannopyrannoside (**2.34**) permet de libérer 28.2% des cellules U87. En comparaison, la Figure 2.5 présente l'évaluation de l'efficacité de la néosidomycine (**1.28**) sur le complexe ConA-Fitch-U87 (à la même concentration que précédemment). Celle-ci permet de libérer 24.4% des cellules cancéreuses U87, ce qui représente une diminution en comparaison au ligand naturel **2.34**. Le résultat obtenu avec la néosidomycine (**1.28**) est très similaire à celui obtenu avec le méthyl α -D-mannopyrannoside (**2.34**). Cette similarité est impressionnante sachant que les différences structurales entre les composés **1.28** et **2.34** sont importantes: *i*) présence d'un uronate de méthyle; *ii*) absence d'un hydroxyle sur la position C-4; *iii*) conformation bateau croisé de **1.28** comparativement à une conformation ${}^4C_1(D)$ de **2.34** et *iv*) présence d'un aglycone aromatique. Au point de vue médicinal, les applications sont limitées, cependant un nouvel inhibiteur de la ConA a ici été présenté.

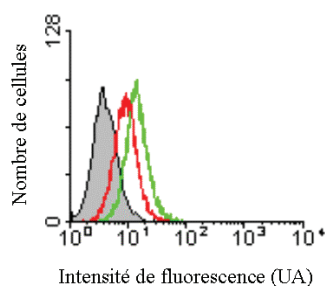


Figure 2.4. Évaluation du méthyl α -D-mannopyrannoside (**2.34**) (50 μ M) sur le complexe ConA-FITC-U87

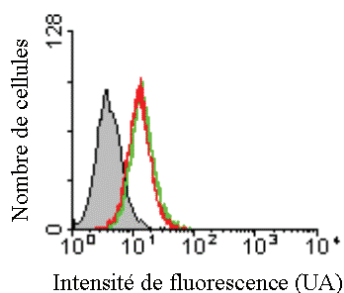


Figure 2.5. Évaluation de la néosidomycine (**1.28**) (50 μ M) sur le complexe ConA-FITC-U87

Pour conclure, l'évaluation biologique par FACS a été présentée pour la néosidomycine (**1.28**) et sera aussi utilisée dans le Chapitre 3. Un nouvel inhibiteur de la ConA a été présenté avec une libération de 24.4% des cellules cancéreuses sur le complexe ConA-FITC-U87.

2.4. Conclusions et perspectives pour le Chapitre 2

Pour conclure, plusieurs préparations énantiosélectives de 4-désoxy hexopyrannosides ont été réalisées. La préparation du catalyseur chiral de Jacobsen a été décrite, suivie de son implication dans l'HDA utilisant comme réactif le 1-méthoxy-1,3-butadiène et le (*tert*-butyldiméthylsilyloxy)acétaldéhyde. Le pyranne optiquement actif obtenu a été transformé en quelques étapes synthétiques en dérivés méthyl 4-désoxy- β -D-*ribo*- et *xylo*-hexopyrannosides. De plus, une préparation *de novo* d'un précurseur de la désosamine a été réalisée, suivant une ouverture d'époxyde avec la diméthylamine. Ensuite, un complexe binaphtol-titane a permis d'obtenir des dérivés 4-désoxy hexopyrannosiduronates optiquement actifs en quelques étapes synthétiques. Une synthèse efficace d'un dérivé de l'acide ézoaminuroïque a ainsi été réalisée. Par la suite, deux approches synthétiques ont permis l'obtention de la néosidomycine. Ces deux séquences réactionnelles constituent une amélioration de la préparation connue de la néosidomycine au point de vue du nombre d'étapes et du rendement global. En plus, le couplage entre un glycosyle donneur et le 3-cyanométhylindole a été optimisé, et ce, pour générer uniquement un α -indole-*N*-glycosyle. Notons que la préparation des

glucides de configuration D a été ici réalisée, mais en utilisant l'énantiomère du catalyseur de Jacobsen ou le complexe de titane généré à partir de (+)-(R)-BINOL et de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, il serait possible de réaliser dans les mêmes conditions la préparation des glucides de configuration L.

Dans l'éventualité où un dérivé glucidique posséderait une fonction aldéhydique, il serait théoriquement possible de faire un HDA diastéréosélectif pour une préparation de 4-désoxy-disaccharides. Toutefois, tous les efforts déployés en ce sens ont malheureusement échoué. Ce résultat est en accord avec la littérature où un HDA catalysé avec le catalyseur chiral de Cr(III) de Jacobsen entre deux unités hautement fonctionnalisées donne le produit désiré dans de mauvais rendements, de faibles excès diastéréomériques, et ce, même avec l'utilisation de 17 mol % de catalyseur.^{16b} Ainsi, une préparation de 4-désoxy disaccharides est présentée dans le Chapitre 3 suivant une approche synthétique différente. La fonction aldéhydique et le dérivé glucide seront liés *via* des liens C-C, permettant ainsi la synthèse de 4-désoxy-C-disaccharides.

2.5. Références pour le Chapitre 2

- 1) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. Asymmetric catalysis in complex target synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5368-5373.
- 2) (a) Ruck, R. T.; Jacobsen, E. N. Asymmetric hetero-ene reactions of trimethylsilyl enol ethers catalyzed by tridentate Schiff base chromium(III) complexes. *Angew Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4771-4774; (b) Ruck, R. T.; Jacobsen, E. N. Asymmetric catalysis of hetero-ene reactions with tridentate Schiff base chromium(III) complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2882-2883.
- 3) Joly, G. D.; Jacobsen, E. N. Catalyst-controlled diastereoselective hetero-Diels-Alder reactions. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1795-1798.
- 4) Dossetter, A. G.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. Highly enantio- and diastereoselective hetero-Diels-Alder reactions catalyzed by new chiral tridentate chromium(III) catalyst. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2398-2400.

-
- 5) Gademann, K.; Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. Highly enantioselective inverse-electron-demand hetero-Diels-Alder reactions of α,β -unsaturated aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3059-3061.
 - 6) Jarvo, E. R.; Lawrence, B. M.; Jacobsen, E. N. Highly enantio- and regioselective quinone Diels-Alder reactions catalyzed by a tridentate [(Schiff base)Cr^{III}] complex. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6043-6046.
 - 7) (a) Thompson, C. F.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. Total synthesis of FR901464. Convergent assembly of chiral components prepared by asymmetric catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10482-10483; (b) Thompson, C. F.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. FR901464: Total synthesis, proof of structure and evaluation of synthetic analogues. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9974-9983.
 - 8) Liu, P.; Jacobsen, E. N. Total synthesis of (+)-ambruticin. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10772-10773.
 - 9) Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. Catalyst-controlled inverse-electron-demand hetero-Diels-Alder reactions in the enantio- and diastereoselective synthesis of iridoid natural products. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2563-2565.
 - 10) Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. Total synthesis of Fostriecin (CI-920). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3667-3670.
 - 11) Boezio, A. A.; Jarvo, E. R.; Lawrence, B. M.; Jacobsen, E. N. Efficient total syntheses of (-)-colombiasin A and (-)-elisapterosin B: Application of the Cr-catalyzed asymmetric quinone Diels-Alder reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6046-6050.
 - 12) Bhattacharjee, A.; De Brabander, J. K. Synthesis of side chain truncated apicularen A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8069-8073.
 - 13) (a) Cox, J. M.; Rainier, J. D. C-glycosides to fused polycyclic ethers. An efficient entry into the A-D ring system of gambierol. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2919-2922; (b) Majumder, U.; Cox, J. M.; Johnson, H. W. B.; Rainier, J. D. Total synthesis of gambierol: The generation of the A-C and F-H subunits by using a C-glycoside centered strategy. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1736-1746.

-
- 14) (a) Paterson, I.; De Savi, C.; Tudge, M.; Total synthesis of the microtubule-stabilizing agent (-)-laulimalide. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3149-3152; (b) Wender, P. A.; Hilinski, M. K.; Soldermann, N.; Mooberry, S. L. Total synthesis and biological evaluation of 11-desmethyllaulimalide, a highly potent simplified laulimalide analogue. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1507-1510; (c) Wender, P. A.; Hedge, S. G.; Hubbard, R. D.; Zhang, L. Total synthesis of (-)-laulimalide. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4956-4957.
- 15) (a) Paterson, I.; Tudge, M. A fully stereocontrolled total synthesis of (+)-laucascandrolide A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6833-6849; (b) Paterson, I.; Tudge, M. Stereocontrolled total synthesis of (+)-leucascandrolide A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 343-347.
- 16) (a) Lucas, B. S.; Luther, L. M.; Burke, S. D. A catalytic enantioselective hetero Diels-Alder approach to the C20-C32 segment of the phorboxazoles. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3757-3760; (b) Paterson, I.; Luckurst, C. A. Toward the total synthesis of phorboxazole A: Synthesis of an advance C4-C32 subunit using the Jacobsen hetero Diels-Alder reaction. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3749-3754.
- 17) Louis, I.; Hungerford, N. L.; Humphries, E. J.; McLeod, M. D. Enantioselective total synthesis of (-)-dactylolide. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1117-1120.
- 18) Ghosh, A. K.; Gong, G. Enantioselective total synthesis of macrolide antitumor agent (-)-lasonolide. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1437-1440.
- 19) Dilger, A. K.; Gopalsamithiram, V.; Burke, S. D. A two directional approach to a (-)-dictyostatin C11-C23 segment: Development of a highly diastereoselective, kinetically-controlled Meerwein-Ponndorf-Verley reduction. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 16273-16277.
- 20) (a) Wender, P. A.; Baryza, J. L.; Bennett, C. E.; Bi, F. C.; Brenner, S. E.; Clarke, M. O.; Horan, J. C.; Kan, C.; Lacôte, E.; Lippa, B.; Nell, P. G.; Turner, T. M. The practical synthesis of a novel and highly potent analogue of bryostatin. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13648-13649.

-
- 21) Gao, X.; Hall, D. G. 3-Boronoacrolein as an exceptional heterodiene in the highly enantio- and diastereoselective Cr(III)-catalyzed three-component [4+2]/allylboration. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9308-9309.
 - 22) Gao, X.; Hall, D. G. Catalytic asymmetric synthesis of a potent thiomarinol antibiotic. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1628-1629.
 - 23) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. The Diels-Alder reaction in total synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668-1698.
 - 24) Mikami, K.; Motoyama, Y.; Terada, M. Asymmetric catalysis of Diels-Alder cycloadditions by an MS-free binaphthol-titanium complex: Dramatic effect of MS, linear vs positive nonlinear relationship, and synthetic applications. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2812-2820.
 - 25) Keck, G. E.; Li, X.-Y.; Krishnamurthy, D. Catalytic enantioselective synthesis of dihydropyranones via formal hetero Diels-Alder reaction of "Danishefsky's diene" with aldehydes. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5998-5999.
 - 26) Quitschalle, M.; Christmann, M.; Bhatt, U.; Kalesse, M. Synthesis of unsaturated lactone moieties by asymmetric hetero Diels-Alder reactions with binaphthol-titanium complexes. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1263-1265.
 - 27) Kwiatkowski, P.; Asztemborska, M.; Jurczak, J. The enantioselective Diels-Alder reaction of 1-methoxybuta-1,3-diene with *n*-butyl glyoxylate catalyzed by Jacobsen's chromium complexes. *Synlett* **2004**, *10*, 1755-1758.
 - 28) Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N.; Grabowski, E. J. J.; Kubryk, M. An efficient, highly diastereo- and enantioselective hetero-Diels-Alder catalyst. Preparation of (2*S*,6*R*)-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methoxy-2,5-dihydropyran. *Org. Synth.* **2002**, *82*, 34-39.
 - 29) Kumara Swamy, K. C.; Bhuvan Kumar, N. N.; Balaraman, E.; Pavan Kumar, K. V. P. Mitsunobu and related reactions: Advances and applications. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2651.
 - 30) (a) Bolton, C. H.; Foster, A. B.; Stacey, M.; Weber, J. M.; Carbohydrate components of antibiotics. Part 1. Degradation of desosamine by alkali: its absolute configuration at position 5. *J. Chem. Soc.* **1961**, 4831-4836; (b) Woo, P.

-
- W. K.; Dion, H. W.; Durham, L.; Mosher, H. S. The stereochemistry of desosamine, an NMR analysis. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 735-739.
- 31) (a) Newman, H. Degradation and synthesis of desosamine. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1461-1468; (b) Tietze, L. F.; Hartfield, U. Hetero-Diels-Alder reaction of substituted 1-oxabutadienes and 2-ethoxyvinylacetate. An entry to various natural occurring carbohydrates. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1697-1700.
- 32) (a) Richardson, A. C. The synthesis of desosamine hydrochloride. *J. Chem. Soc.* **1964**, 5364-5370; (b) Brimacombe, J. S. The synthesis of antibiotic sugars. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 236-248; (c) Baer, H. H.; Chiu, C.-W. A stereospecific synthesis of L-desosamine. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 122-124; (d) Davidson, M. H.; McDonald, F. E. Stereoselective synthesis of D-desosamine and related glycols via tungsten-catalyzed alkynol cycloisomerization. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1601-1603; (e) Bauer, T. Syntheses of deoxyhexoses from diastereoisomerically pure hetero-Diels-Alder adduct. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4763-4768; (f) Velvadapu, V.; Andrade, R. B. Concise syntheses of D-desosamine, 2-thiopyrimidinyl desosamine donors, and methyl desosaminide analogues from D-glucose. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 145-150; (g) Chen, H.; Yamase, H.; Murakami, K.; Chang, C.-W.; Zhao, L.; Zhao, Z.; Liu, H.-W. Expression, purification, and characterization of two *N,N*-dimethyltransferases, TyM1 and DesVI, involved in the biosynthesis of mycaminose and desosamine. *Biochem.* **2002**, *41*, 9165-9183; (h) Crotti, P.; Di Bussolo, V.; Favero, L.; Macchia, F.; Pineschi, M. Regiochemical control of the ring opening of 1,2-epoxides by means of chelating processes. Part 17: Synthesis and opening reactions of *cis*- and *trans*-oxides derived from (2*S*,6*R*)-2-benzyloxy-6-methyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran, (2*R*,6*R*)- and (2*S*,6*R*)-2-methoxy-6-methyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6069-6091.
- 33) Edwards, R. G.; Hough, L.; Richardson, A. C.; Tarelli, E. The stereoselective replacement of hydroxyl groups by chlorine, using the mesyl chloride-*N,N*-dimethylformamide reagent. *Carbohydr. Res.* **1974**, *35*, 111-129.

-
- 34) Szarek, W. A.; Zamojski, A.; Gibson, A. R.; Vyas, D. M. Selective, reductive dechlorination of chlorodeoxy sugars. Structural determination of chlorodeoxy and deoxy sugars by ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 3783-3793.
- 35) Dean, D. M.; Szarek, W. A.; Jones, J. K. N. A reinvestigation of the reaction of methyl β -D-glucopyranoside with sulfuryl chloride. *Carbohydr. Res.* **1974**, *33*, 383-386.
- 36) Voir Chapitre 5, section 5.1.
- 37) (a) Liang, C.-H.; Yao, S.; Chiu, Y.-H.; Leung, P. Y.; Robert, N.; Seddon, J.; Sears, P.; Hwang, C.-K.; Ichikawa, Y.; Romero, A. Synthesis and biological activity of new 5-O-sugar modified ketolide and 2-fluoro-ketolide antibiotics. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1307-1310; (b) Romero, A.; Liang, C.-H.; Chiu, Y.-H.; Yao, S.; Duffield, J.; Sucheck, S. J.; Marby, K.; Rabuka, D.; Leung, P. Y.; Shue, Y.-K.; Ichikawa, Y.; Hwang, C.-K. An efficient entry to new sugar modified ketolide antibiotics. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1483-1487.
- 38) Hartmut, R.; Wolfgang, R. Syntheses of some β -desosamine glycosides. *Liebigs. Ann. Chem.* **1981**, *7*, 1215-1222.
- 39) (a) Sakata, K.; Sakurai, A.; Tamura, S. Ezomycins, antifungal antibiotics. III. Isolation of novel antifungal antibiotics, ezomycins A1, A2, B1, and B2. *Agric. Biol. Chem.* **1974**, *38*, 1883-1890; (b) Sakata, K.; Sakurai, A.; Tamura, S. Ezomycins, antifungal antibiotics. V. Degradative studies on ezomycins A1 and A2. *Agric. Biol. Chem.* **1975**, *39*, 885-892; (c) Sakata, K.; Sakurai, A.; Tamura, S. Studies on ezomycins, antifungal antibiotics. Part IX. Isolation and antimicrobial activities of ezomycins B1, B2, C1, C2, D1, and D2. *Agric. Biol. Chem.* **1977**, *41*, 2027-2032; (d) Sakata, K.; Sakurai, A.; Tamura, S. Studies on ezomycins, antifungal antibiotics. Part X. Structures of ezomycins B1, B2, C1, C2, D1, and D2. *Agric. Biol. Chem.* **1977**, *41*, 2033-2039; (e) Sakata, K.; Sakurai, A.; Tamura, S. Ezomycins, antifungal antibiotics. II. Ezoaminuroic acid, 3-amino-3,4-dideoxy-D-xylo-hexopyranuroic acid, as a constituent of ezomycins A1 and A2. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *16*, 1533-1536.

-
- 40) (a) Tietze, L. F.; Hartfiel, U. Hetero-Diels-Alder reaction of substituted 1-oxabutadienes and 2-ethoxyvinylacetate. An entry to various natural occurring carbohydrates. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1697-1700; (b) Khalaf, J. K.; Datta, A. Stereoselective route to the ezoaminuroic acid core of the ezomycins. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6937-6940; (c) Knapp, S.; Jaramillo, C.; Freeman, B. An ezomycin model glycosylation. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4800-4804; (d) Knapp, S.; Levorse, A. T.; Potenza, J. A. Synthesis of 1-*O*-methyl- β -D-ezoaminuroic acid. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4773-4779.
- 41) Furuta, R.; Naruto, S.; Tamura, A.; Yokogawa, K. Neosidomycin, a new antibiotic of *Streptomyces*. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *19*, 1701-1704.
- 42) Ito, T.; Ohba, K.; Koyama, M.; Sezaki, M.; Tohyama, H.; Shomura, T.; Fukuyasu, H.; Kazuno, Y.; Niwa, T.; Kojima, M.; Niida, T. A new antiviral antibiotic SF-2140 produced by actinomadura. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 931-934.
- 43) Schumacher, R. W.; Harrigan, B. L.; Davidson, B. S. Kahakamides A and B, new neosidomycin metabolites from a marine-derived actinomycete. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5133-5135.
- 44) (a) Buchanan, J. G.; Stoddart, J.; Wightman, R. H. Synthesis of indole nucleoside antibiotics neosidomycin and SF-2140: structural revision of neosidomycin. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 823-824; (b) Buchanan, J. G.; Stoddart, J.; Wightman, R. H. Synthesis of the indole nucleoside antibiotics neosidomycin and SF-2140. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1417-1426.
- 45) Evans, M.; Parrish, F. W. Monomolar acetalations of methyl α -D-mannosides-synthesis of methyl α -D-talopyranoside. *Carbohydr. Res.* **1977**, *54*, 105-114.
- 46) Rasmussen, J. R. Synthesis of 4-deoxy-D-lyxo-hexose. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2725-2727.
- 47) Hanessian, S.; Deoxy sugars. *Adv. Carbohydr. Chem.* **1966**, *21*, 143-207.
- 48) Carlsen, P. H.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. A greatly improved procedure for ruthenium tetroxide catalyzed oxidations of organic compounds. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936-3938.

-
- 49) Sato, S.; Nunomura, S.; Nakano, T.; Ito, Y.; Ogawa, T. An efficient approach to stereoselective glycosylation of ceramide derivatives: Use of pivaloyl group as a sterecontrolling auxiliary. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4097-4100.
- 50) Evans, M. E. Monomolar acetalations of methyl α -D-mannosides-synthesis of methyl α -D-talopyranoside. *Carbohydr. Res.* **1977**, *54*, 105-114.
- 51) Becher, J.; Seidel, I.; Plass, W.; Klemm, D. Synthesis pathway to carbohydrate-derived salicylidene hydrazides as ligands for oxovanadium complexes. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5675-5681.
- 52) Lin, F.; Peng, W.; Xu, W.; Han, X.; Yu, B. A facile preparation of uronates via selective oxidation with TEMPO/KBr/Ca(OCl)₂ under aqueous conditions. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 1219-1223.
- 53) Stanford, D.; Stachulski, A. V. Convenient syntheses of deoxypyranose sugars from glucuronolactone *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2361-2364.
- 54) Bock, K.; Pedersen, C. A study of ¹³CH coupling constants in hexopyranoses. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1974**, *3*, 293-297.
- 55) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. The osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation: A new ligand class and a process improvement. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771.
- 56) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. Catalytic asymmetric dihydroxylation. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- 57) (a) Tsotinis, A.; Vlachou, M.; Papahatjis, D. P.; Calogeropoulou, T.; Nikas, S. P.; Garratt, P. J.; iccio, V.; Vonhoff, S.; Davidson, K.; The, M.-T.; Sugden, D. Mapping the melatonin receptor. 7. Subtype selective ligands based on β -substituted *N*-acyl-5-methoxytryptamines and β -substituted *N*-acyl-5-methoxy-1-methyltryptamines. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3509-3519; (b) Perez-Alvarez, V.; Morales-Rios, M. S.; Hong, E.; Joseph-Nathan, P. Synthesis of 3-amino-2-(3-indoyl)propanol and propanoate derivatives and preliminary cardiovascular evaluation in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* **1997**, *49*, 246-252.

-
- 58) Kazimierczuk, Z.; Cottam, H. B.; Revankar, G. R.; Robins, R. K. Synthesis of 2'-deoxytubercidin, 2'-deoxyadenosine, and related 2'-deoxynucleosides *via* a novel direct stereospecific sodium salt glycosylation procedure. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6379-6382.
- 59) Marminon, C.; Pierré, A.; Pfeiffer, B.; Pérez, V.; Léonce, S.; Joubert, A.; Bailly, C.; Renard, P.; Hickman, J.; Prudhomme, M. Syntheses and antiproliferative activities of 7-azarebeccamycin analogues bearing one 7-azaindole moiety. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 609-622.
- 60) Schwarz, B.; Hofmann, T. Isolation, structure determination, and sensory activity of mouth-drying and astringent nitrogen-containing phytochemicals isolated from red currants (*Ribes rubrum*). *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 1405-1410.
- 61) (a) Mori, K.; Tominaga, M.; Takigawa, T.; Matsui, M. A mild transesterification method. *Synthesis* **1973**, 790-791; (b) Herzig, J. Studies in sugar chemistry. 2. A simple method for O-deacylation of polyacylated sugars. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 727-730.
- 62) Pérez, M. G.; Maier, M. S. Mild deprotection of steroid esters by bis(tributyltin)oxide. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3311-3314.
- 63) van Boeckel, C. A. A.; van Boom, J. H. Synthesis of glucosylphosphatidylglycerol *via* a phosphotriester intermediate. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *37*, 3561-3564.
- 64) Herzenberg, L. A.; De Rosa, S. C.; Herzenberg, L. A. Monoclonal antibodies and the FACS: complementary tools for immunobiology and medicine. *Immunol. Today* **2000**, *21*, 383-390.
- 65) Gane, P. La cytométrie en flux en immunohématologie. *Trans. Clin. Biol.* **2002**, *9*, 271-279.
- 66) Ducray, F. Biology of gliomas. *Cancer Radiotherapy* **2008**, *12*, 663-668.
- 67) Annabi, B.; Currie, J.-C.; Bouzeghrane, M.; Dulude, H.; Daigneault, L.; Garde, S.; Rabbani, S. A.; Panchal, C.; Wu, J. J.; Béliveau, R. Contribution of the 37-kDa laminin receptor precursor in the anti-metastatic PSP94-derived peptide PCK3145 cell surface binding. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2006**, *346*, 358-366.

-
- 68) Ogo, H.; Kuroyanagi, N.; Inoue, A.; Nishio, H.; Hirai, Y.; Akiyama, M.; DiMaggio, D. A.; Krause, J. E.; Nakata, Y. Human astrocytoma cells (U-87 MG) exhibit a specific substance P binding site with the characteristics of an NK-1 receptor. *J. Neurochem.* **1996**, *67*, 1813-1820.
- 69) Fortier, S.; Touaibia, M.; Lord-Dufourd, S.; Galipeau, J.; Roy, R.; Annabi, B. Tetra- and hexavalent mannosides inhibit the pro-apoptotic, antiproliferative and cell surface clustering effects of cancanavalin-A : Impact on MT1-MMP functions in marrow-derived mesenchymal stromal cells. *Glycobiology* **2008**, *18*, 195-204.
- 70) Voir Chapitre 5, section 5.2.

Chapitre 3. Préparation de pseudo 4-désoxy-C-disaccharides, pseudo aza-4-désoxy-C-disaccharides et 4-désoxy-C-disaccharides *via* une allylation catalytique impliquant un complexe binaphtol-titane

3.1. Introduction et objectifs

Au cours du chapitre introductif (Chapitre 1), l'élaboration des méthodes de synthèse pour la formation des (1→6)-C-disaccharides et des aza-(1→6)-C-disaccharides a été décrite. Dans ce chapitre, nous aborderons en détail une nouvelle approche *de novo* pour accéder à ce type d'architecture. Pour ce faire, une allylation stéréosélective catalytique sera effectuée sur un aldéhyde qui est lié *via* un lien C-C à une unité mannoside (Figure 3.1). Après modification chimique, le deuxième hexopyrannosyle sera fonctionnalisé pour former des dérivés (1→6)-C-disaccharides. Lorsque « n » sera égal à 1, la préparation de pseudo (1→6)-C-disaccharides sera possible, tandis que dans le cas où « n » sera égal à 2, la préparation de (1→6)-C-disaccharides sera effectuée. Le nouveau centre stéréogénique formé lors de l'allylation représentera le centre chiral en position C-5 du nouveau cycle pyranne. Ainsi, le contrôle de la formation stéréosélective de ce centre sera important pour la création de glucides de configuration D et L. De plus, le nouvel alcool ainsi formé pourrait être transformé en groupement amine, rendant possible la formation de pseudo aza-(1→6)-C-disaccharides.

Les composés C-disaccharidiques ciblés représentent des sondes moléculaires stables pour diverses évaluations biologiques. Afin d'arriver à la préparation de ces molécules, deux aspects ont été abordés. En premier lieu, nous avons optimisé une allylation stéréosélective sur un aldéhyde lié chimiquement à une unité mannoside *via* des liens C-C. Les rapports diastéréoisomériques des produits de ces réactions ont été déterminés à partir de la spectroscopie RMN ¹H et la stéréochimie absolue des nouveaux alcools homoallyliques a été déterminée à partir de la méthode empirique de Mosher. En

deuxième lieu, les nouveaux alcools homoallyliques ont été fonctionnalisés afin de former plusieurs dérivés *C*-disaccharidiques et aza-*C*-disaccharidiques. Des déprotections de quelques analogues seront présentées, pour finalement tester leur potentiel à lier la ConA par FACS. Cette évaluation biologique préliminaire permettra de vérifier si la ConA peut reconnaître des dérivés *C*-mannosides, plus spécifiquement des pseudo *C*-disaccharides de configuration D et L.

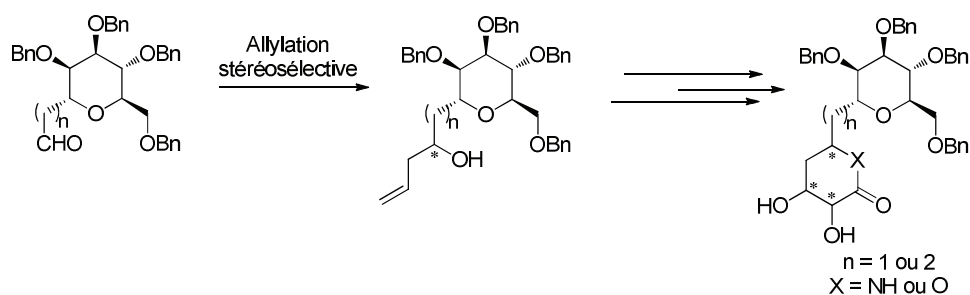


Figure 3.1. Stratégie de synthèse pour la préparation de pseudo 4-désoxy-*C*-disaccharides, pseudo aza-4-désoxy-*C*-disaccharides et de 4-désoxy-*C*-disaccharides

3.2. La réaction d'allylation stéréosélective

La réaction d'allylation stéréosélective peut être divisée en deux catégories: *i*) utilisation de réactifs chiraux en quantité stœchiométrique (généralement un dérivé allyle de bore chiral), et *ii*) utilisation d'un catalyseur chiral ou d'un promoteur chiral. Ce dernier se divise également en deux volets: a) catalyseur chiral qui agit en tant qu'acide de Lewis et b) activation *via* l'utilisation d'une quantité catalytique d'une base de Lewis chirale. Un bref survol de la réaction d'allylation sera d'abord présenté.

Beaucoup d'efforts ont été déployés par les chimistes organiciens afin d'accomplir une méthode stéréosélective d'allylation.¹ Il est d'autant plus important d'étudier ce type de réactions sachant que l'alcool homoallylique chiral formé peut être utilisé afin de construire différents motifs présents dans les produits naturels.² Les premières méthodes d'allylation stéréosélectives faisaient appel à des dérivés boranes ou boronates chiraux. Par exemple, le diisopinocampénylborane d'allyle³ (provenant de

l' α -(+)-pinène), le *B*-allylbis(2-isocarènyl)borane⁴ (provenant du (+)-2-carène) et le (*S*)-*B*-2-(triméthylsilyl)borolane d'allyle⁵ ont été utilisés pour les réactions d'allylations stéréosélectives. Dans le même ordre d'idée, les boronates peuvent aussi faire des allylations stéréosélectives et le réactif le plus utilisé est celui développé par le groupe de Roush.⁶ Ce dernier, dérivé de l'ester tartrate, offre une alternative intéressante comparativement aux réactifs allyltrialkylborane en terme de facilité de préparation et de stabilité d'entreposage.

Le principal désavantage à l'utilisation de ces méthodes réside dans l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de réactifs chiraux. Depuis les dernières années, le développement de nouvelles méthodes catalytiques s'est avéré une alternative efficace et populaire pour contrer ce problème.^{1b} Bien que d'excellentes énantiosélectivités aient été obtenues lors d'allylations catalysées par des acides de Lewis chiraux, l'utilisation de base de Lewis chirale demeure une option intéressante pour générer de bons *ee*.⁷ Plusieurs groupes de recherche ont développé ces catalyseurs pour la réaction d'allylation stéréosélective catalytique Notons, par exemple, les groupes de Denmark,⁸ Iseki,⁹ Barrett,¹⁰ Hayashi¹¹ et Gennari.¹² La plus grande limitation à l'utilisation de bases de Lewis chirales lors de la catalyse de l'allylation stéréosélective consiste en leur incapacité à réagir correctement avec les aldéhydes aliphatiques. C'est pourquoi l'utilisation des acides de Lewis chiraux reste la méthode de prédilection pour une catalyse efficace lors d'allylation stéréosélective.

Le premier exemple de l'utilisation d'un acide de Lewis chiral lors de la catalyse de la réaction d'allylation d'aldéhyde a été rapporté par Yamamoto en 1991.¹³ Par la suite, une deuxième génération de ce catalyseur constitué d'un acyloxyborane chiral **3.1** a permis d'obtenir de meilleurs rendements et excès énantiomériques (Figure 3.2).¹⁴ L'un des acides de Lewis chiraux les plus étudiés est un complexe de titane/BINOL. Les premiers travaux d'allylation énantiosélective utilisant un complexe BINOL/Ti(IV) **1.86** ont été rapportés par Mikami lors d'une réaction d'addition d'un silane allylique sur glyoxylate d'éthyle.¹⁵ Les rendements et excès énantiomériques étaient modestes, mais le groupe d'Umani a perfectionné le système catalytique en utilisant près d'un équivalent de

BINOL.¹⁶ L'utilisation la plus efficace de ce complexe a été réalisée par le groupe de Keck, qui a utilisé 2 équivalents de BINOL par équivalent de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$. Ce nouveau système catalytique a permis d'obtenir d'excellents rendements et excès énantiomériques.¹⁷ Ces résultats sont probablement les plus intéressants, considérant que les BINOLs chiraux et le $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ sont disponibles commercialement. Plusieurs autres groupes de recherche ont rapporté l'usage dérivé d'un complexe titane-binaphtol pour l'étude d'une allylation stéréosélective.¹⁸ Il est également important de mentionner le travail réalisé par les groupes de Yamamoto¹⁹ et Nishiyama²⁰ qui ont développé respectivement des acides de Lewis chiraux dérivés de l'argent **3.3** et de rhodium **3.4**.

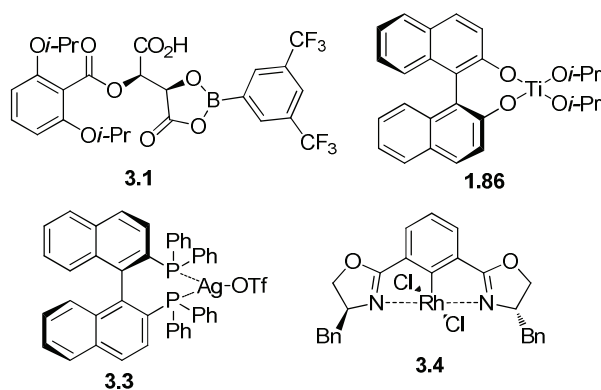


Figure 3.2. Exemples choisis de la littérature décrivant des acides de Lewis chiraux **3.1-3.4** pour la catalyse de la réaction d'allylation stéréosélective

Pour conclure, les méthodes d'allylation stéréosélective ont certainement évolué au cours des années. Les réactifs chiraux de bore ont d'abord été abondamment utilisés en synthèse asymétrique. Par la suite, les acides de Lewis chiraux ont permis de rendre cette réaction catalytique et cette méthode demeure la plus employée par les chimistes organiciens. Finalement, lors des deux dernières décennies, le développement de nouvelles bases de Lewis chirales a mené à une nouvelle classe de molécules utilisées lors de la catalyse de l'allylation stéréosélective.

3.3. Alkylation sur le 2-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)éthanal: travaux antérieurs

Les premières études préliminaires de l'allylation stéréosélective à partir d'un *C*-aldéhyde glycosylé ont été réalisées par un ancien membre du laboratoire, Jonathan Vaucher, au cours de ses travaux de maîtrise. Le but principal de son projet de recherche était la synthèse d'inhibiteurs stables du FimH, une lectine présente sur les pilis d'*Escherichia coli* (*E. coli*). Pour ce faire, la préparation stéréosélective d'alcools homoallyliques liés par des liens C-C à un dérivé mannoside avait été envisagée. La synthèse de l'aldéhyde mannosylé **3.5** est présentée dans le Schéma 3.1. Les groupements hydroxyles du méthyl α -D-mannopyrannoside **2.34** ont initialement été protégés sous forme d'éther de benzyle, ensuite une allylation de Sakurai a permis l'obtention de l'allyle α -C-mannoside **1.121**.²¹ Finalement, une ozonolyse dans les conditions classiques a permis l'obtention du 2-*C*-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)éthanal **3.5** connu.²² Cette séquence réactionnelle est efficace en plus d'offrir des rendements supérieurs à 80% pour chaque étape.

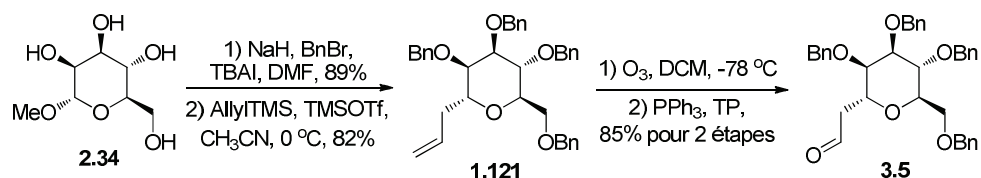
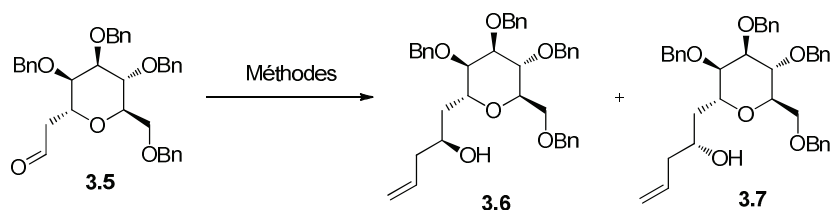


Schéma 3.1. Préparation du 2-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)éthanal **3.5** réalisé par Jonathan Vaucher

Les résultats préliminaires d'allylation stéréosélective sont indiqués dans le Tableau 3.1. Dans un premier temps, l'utilisation d'un réactif de Grignard (entrée 1) a permis d'obtenir les groupements alcools **3.6** et **3.7** dans un rendement de 75% et un rapport diastéréoisomérique de 1:1. Par la suite, le réactif de Roush (entrées 2 et 3) a donné des rendements supérieurs à 90%, mais le meilleur excès diastéréoisomérique n'a été que de 56%.⁶ Finalement, le réactif de Brown a réagi avec l'aldéhyde **3.5** (entrées 4 et 5).³ Bien que satisfaisants, les meilleurs *de* n'excédaient pas 82%. La diastéréosélectivité

de la réaction a pu être évaluée par l'analyse des spectres RMN ^1H (300 MHz) du brut réactionnel. La configuration absolue du nouvel alcool formé a été déterminée quant à elle à partir des analyses théoriques des états de transition. Finalement, les diastéréoisomères **3.6** et **3.7** ont facilement été isolables par chromatographie éclairée, en raison de R_f différents.

Tableau 3.1. Alkylation stéréosélective sur l'aldéhyde **3.5** donnant accès aux groupements alcools homoallyliques **3.6** et **3.7**



Entrée	Méthodes	Rendements (%) ^a	de (%) ^{b, c}
1	AllylMgBr	75	0
2	(+)-(S,S)-DIPT-Ballyle	90	12 (3.7)
3	(-)-(R,R)-DIPT-Ballyle	95	56 (3.6)
4	(+)-Ipc ₂ Ballyle	83	58 (3.7)
5	(-)-Ipc ₂ Ballyle	89	82 (3.6)

^aLe rendement réfère à des produits purs isolés.

^bL'excès diastéréoisomérique a été évalué par RMN ^1H (300 MHz).

^cEst indiqué entre parenthèses le produit majoritaire obtenu.

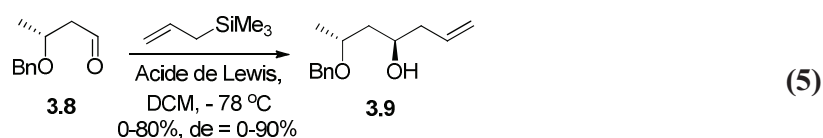
En définitive, les travaux antérieurs réalisés par Jonathan Vaucher suggèrent qu'il est possible de préparer diastéréosélectivement les groupements alcools homoallyliques **3.6** et **3.7**. Le meilleur *de* a été obtenu avec le *B*-allylbis(2-isocarényl)borane. Une méthode d'allylation stéréosélective catalytique sera montrée dans la prochaine section.

3.4. Optimisation de l'allylation stéréosélective sur le 2-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)éthanal

À la lumière des résultats précédents obtenus par notre groupe de recherche, les objectifs de mes travaux de recherche étaient les suivants: *i*) développer une méthode d'allylation stéréosélective catalytique dans le but d'obtenir les composés **3.6** et **3.7** avec d'excellents excès diastéréoisomériques; *ii*) appliquer la nouvelle méthode d'allylation

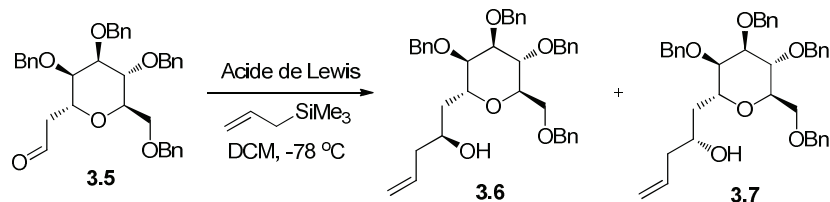
optimisée à un autre *C*-aldéhyde mannosylé; *iii*) déterminer à l'aide d'une méthode empirique la configuration absolue des nouveaux groupements alcools formés; *iv*) préparer des pseudo (aza)-*C*-disaccharides à partir de ces nouveaux composés et *v*) déprotéger certains intermédiaires pour évaluer leur affinité avec une lectine d'étude (ConA).

Dans un premier temps, avant de mettre au point une méthode d'allylation stéréosélective catalytique, nous avons exploré la possibilité d'ajouter stéréosélectivement un dérivé allyle sur un β -alkoxycarbonyle. L'addition stéréosélective d'un cuprate ou d'un réactif de Grignard sur des β -alkoxycarbonyles représente un phénomène bien documenté.²³ Le groupe de Reetz a réalisé des allylations stéréosélectives sur le dérivé aldéhyde **3.8** en présence de différents acides de Lewis (éq 5).²⁴ Le centre chiral en β de l'aldéhyde dirige la face d'addition du groupement allyle nucléophile. Dans ce système, trois acides de Lewis sont efficaces: TiCl_4 , SnCl_4 et $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Tous donnent accès au produit provenant d'une chélation (**3.9**).



À la lumière de ces résultats, nous avons tenté l'allylation dans les conditions de Reetz sur le dérivé aldéhyde **3.5**. Ce dernier a été préparé suivant la même séquence réactionnelle que celle utilisée par Jonathan Vaucher et a été isolé dans un rendement global de 58% pour quatre étapes synthétiques. Le Tableau 3.2 indique les différents essais pour l'identification d'une méthode efficace d'allylation stéréosélective sur le composé **3.5** en présence d'une quantité stœchiométrique de différents acides de Lewis chiraux (entrées 13-15) ou non (entrées 1-12). Les réactions ont été réalisées à -78°C , dans le DCM (0.1 M), utilisant l'allyltriméthylsilane comme nucléophile en plus d'une pré-complexation de l'acide de Lewis avec l'aldéhyde pendant 10 min.

Tableau 3.2. Alkylation stéréosélective en présence d'une quantité stœchiométrique d'acide de Lewis, donnant accès aux composés **3.6** et **3.7**



Entrée	Acides de Lewis	Rendements (%) ^a	de (%) ^{b, c, g}
1	Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄	0 ^d	0
2	SnCl ₂	0 ^d	0
3	AlMe ₃	0 ^d	0
4	Bn ₂ BOTf	0 ^d	0
5	MgBr ₂ ·OEt ₂	0 ^d	0
6	MgCl ₂	0 ^d	0
7	ZnCl ₂	0 ^e	0
8	ZnCl ₂	0 ^{d, f}	0
9	AlCl ₃	52	0
10	SnCl ₄	83	12 (3.6)
11	BF ₃ ·OEt ₂	81	20 (3.6)
12	TiCl ₄	25 ^d	58 (3.6)
13	1.79	0 ^e	0
14	1.79	0 ^{d, f}	0
15	Eu(hfc) ₃	0 ^d	0

^aLe rendement réfère à des produits purs isolés.

^bL'excès diastéréoisomérique a été évalué par RMN ¹H (600 MHz).

^cEst indiqué entre parenthèses le produit majoritaire obtenu.

^dDégradation du substrat de départ.

^ePas de réaction.

^fRéaction réalisée à 24 °C.

^gL'attribution de la configuration absolue des alcools homoallyliques est présenté aux sections 3.6 et 5.3.1.

Premièrement, l'utilisation du Ti(O*i*-Pr)₄, SnCl₂, AlMe₃, Bn₂BOTf, MgBr₂·OEt₂ et MgCl₂ ont tous résulté en la décomposition du substrat de départ (entrées 1-6). De plus, aucune réaction n'a eu lieu en présence de ZnCl₂ à -78 °C (entrée 7). De même, une réaction à 24 °C a mené à une décomposition du substrat de départ (entrée 8). D'un autre côté, l'usage d'AlCl₃ a permis d'obtenir un mélange 1:1 des composés **3.6** et **3.7** dans un rendement de 52% (entrée 9). Par contre, le SnCl₄ a permis de générer les produits finaux dans un rendement de 83% et un excès diastéréoisomérique de 12% en faveur du composé **3.6** (entrée 10). Similairement, le BF₃·OEt₂ a donné les composés désirés dans un rendement de 81% et un *de* de 20% (entrée 11). L'excès diastéréoisomérique le plus encourageant a été obtenu avec le TiCl₄. Néanmoins, un faible rendement de 25% en plus d'une décomposition partielle du produit de départ ont été observés. Finalement, nous

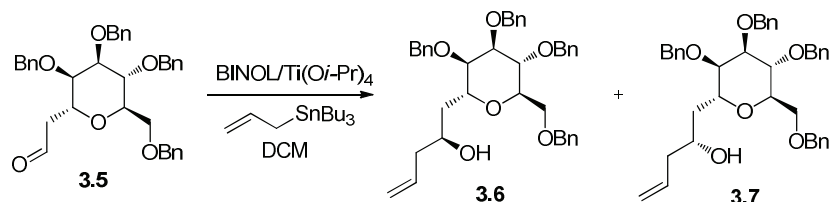
avons utilisé deux acides de Lewis chiraux: la base de Schiff tridentate de Jacobsen **1.79** et le $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ (entrées 13-15). L'absence de réaction accompagnée de la décomposition du substrat de départ ont été observées dans ces conditions réactionnelles. Similairement au groupe de Reetz, le produit majoritaire obtenu est celui qui provient d'une chélation, et ce malgré l'utilisation d'un acide de Lewis monodentate (entrée 11).

L'insatisfaction envers ces résultats a dirigé nos efforts vers l'utilisation d'une méthode d'allylation stéréosélective catalytique. Ainsi, nous avons tenté l'allylation de Keck^{16, 17} utilisant un complexe titane-binaphtol. La réaction d'allylation, telle que présentée dans le Tableau 3.3, procède selon le protocole expérimental suivant: un mélange de (*R*)- ou (*S*)-1,1'-bi-2-naphtol (20 mol %), 1M $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (10 mol %) dans le DCM avec du tamis moléculaire (4 Å) dans le DCM a été chauffé à reflux pendant 1 h. Par la suite, la solution de couleur brune a été refroidie à 24 °C, puis l'aldéhyde **3.5** (100 mol %) a été ajouté et agité pendant 10 min. La température de la solution a été abaissée à -78 °C et l'allyltributylétain (110 mol %) a été ajouté. Finalement, le mélange a été agité aux températures et aux temps indiqués dans le Tableau 3.3.

Pour débiter, la réaction a été tentée avec une quantité stœchiométrique de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ à -10 °C, pendant 70 h. Un faible rendement et excès diastéréoisomérique avoisinant les 30% ont été observés (entrée 1). Lorsqu'ajoutée en début de réaction, une quantité catalytique de TfOH améliore significativement le rendement (30 à 72%) et l'excès diastéréoisomérique (32 à 62%) de la réaction (entrées 1 vs 2). Par la suite, en utilisant une quantité catalytique du complexe titane-binaphtol, il a été possible d'obtenir un rendement de 69% et un excès diastéréoisomérique supérieur à 95% (jugé par RMN ¹H). Tous les efforts déployés pour l'augmentation du rendement de cette réaction ont malheureusement échoué. En effet, augmenter la température (entrée 5) ou diminuer le temps réactionnel (entrée 6) s'est soldé en une faible baisse du rendement. De plus, un prolongement du temps réactionnel jusqu'à 90 h n'a pas permis d'augmenter le rendement de façon substantielle. Finalement, l'application de la méthode optimisée a aussi été réalisée avec le (*R*)-BINOL et a permis d'isoler le produit désiré **3.7** dans un rendement de 84% et avec un excès diastéréoisomérique supérieur à 95:5. Tout comme

Jonathan Vaucher, nous avons déterminé l'excès diastéréoisomérique à l'aide de la spectroscopie RMN ^1H (600 MHz).²⁵

Tableau 3.3. Optimisation de l'allylation stéréosélective catalytique utilisant un complexe binaphtol-titane, donnant accès aux composés **3.6** et **3.7**



Entrée	Système catalytique (mol %)	Temp. (°C)	Temps (heure)	Rendements (%) ^a	de (%) ^{b,c,e}
1	(<i>S</i>)-BINOL/Ti(<i>Oi</i> -Pr) ₄ (100)	-10	70	30	32 (3.6)
2	(<i>S</i>)-BINOL/Ti(<i>Oi</i> -Pr) ₄ (100) ^d	-10	70	72	62 (3.6)
3	(<i>S</i>)-BINOL/Ti(<i>Oi</i> -Pr) ₄ (20) ^d	-10	70	73	76 (3.6)
4	(<i>S</i>)-BINOL/Ti(<i>Oi</i> -Pr) ₄ (10) ^d	-10	70	69	>95 (3.6)
5	(<i>S</i>)-BINOL/Ti(<i>Oi</i> -Pr) ₄ (10) ^d	-5	70	68	>95 (3.6)
6	(<i>S</i>)-BINOL/Ti(<i>Oi</i> -Pr) ₄ (10) ^d	-10	48	53	>95 (3.6)
7	(<i>S</i>)-BINOL/Ti(<i>Oi</i> -Pr) ₄ (10) ^d	-10	90	70	>95 (3.6)
8	(<i>R</i>)-BINOL/Ti(<i>Oi</i> -Pr) ₄ (10) ^d	-10	70	84	>95 (3.7)

^aLe rendement réfère à des produits purs isolés.

^bL'excès diastéréoisomérique a été évalué par RMN ^1H (600 MHz).

^cEst indiqué entre parenthèses le produit majoritaire obtenu.

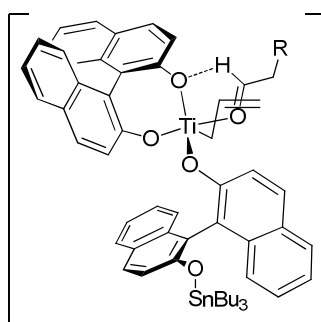
^dUne quantité catalytique (10 mol %) de TfOH a été ajoutée au milieu réactionnel.

^eL'attribution de la configuration absolue des alcools homoallyliques est présenté aux sections 3.6 et 5.3.1.

3.4.1. État de transition de la réaction d'allylation impliquant un complexe binaphtol-titane

Du point de vue mécanistique, l'addition de l'allyltributylétain sur un aldéhyde semble démontrer un effet positif non linéaire lorsque catalysé par le complexe BINOL-Ti(*Oi*-Pr)₄.²⁶ L'amplification asymétrique a été interprétée en termes de « modèle à deux ligands », impliquant un complexe de titane dimérique bis métallique [BINOL]₂Ti₂X₄, par lequel le dimère méso est cinétiquement moins compétent en tant que catalyseur que le dimère homochiral.^{27, 1b} Basé sur ce « modèle à deux ligands », le groupe de Corey a proposé un état de transition impliquant un pont hydrogène de type formyle.²⁸ L'espèce catalytique est le titanate ester bis-BINOL (BINOL₂Ti), qui se fait allyler en présence de

l'allyltributylétain. Ainsi, le groupement Bu_3Sn s'attache à l'un des oxygènes du BINOL et cause la dissociation du lien entre ce dernier et le titane. La coordination de l'aldéhyde à cette espèce permet un arrangement trigonal bipyramidal (Figure 3.3) qui serait favorisé pour 3 raisons: *i*) la minimisation de la répulsion stérique est respectée; *ii*) la formation d'un pont hydrogène formyle à l'un des oxygènes du ligand BINOL bidentate est stéréoélectroniquement et entropiquement favorable et *iii*) l'orientation du groupement allyle dans la position basale et l'orientation de l'oxygène formyle en position apicale est idéale pour une réaction d'allylation. Notons que la permutation de l'orientation des groupements allyles et aldéhydes place l'aldéhyde en position basale, ce qui ne permet pas la formation d'un pont hydrogène de type formyle. De plus, une allylation catalysée par un complexe de titane dans lequel les groupements allyles et aldéhydes sont tous deux placés en position basale est non favorisée. En effet, dans cette position, l'angle de 120° entre ces deux groupements, éloigne les atomes qui devraient se lier lors de la réaction (environ 4.5 \AA).²⁹



R = 2,3,4,6-tétra-O-benzyle- α -D-mannopyrannoside

Figure 3.3. Rationnel mécanistique lors de l'allylation de Keck sur l'aldéhyde **3.5**, tel que proposé par le groupe de Corey²⁸

3.5. Allylation stéréosélective sur un C-aldéhyde mannosylé allongé catalysée par un complexe binaphtol-titane

Dans le but d'appliquer cette allylation à un autre C-aldéhyde mannosylé, il était souhaitable de préparer un homologue allongé contenant un carbone supplémentaire entre l'aldéhyde et le glucide. De cette façon, la préparation de l'aldéhyde lié *via* des liens C-C

à une unité glucide s'appuiera sur un protocole connu de la littérature.³⁰ Premièrement, l'allyle α -C-mannopyrannoside **1.121** a subi une hydroboration en présence de 9-BBN, suivie d'un traitement oxydatif pour générer le dérivé alcool **1.122** dans un rendement de 81% pour deux étapes (Schéma 3.2). Par la suite, une oxydation de Swern a permis d'isoler l'aldéhyde **3.10** dans un rendement de 90%, permettant la formation d'un homologue allongé.

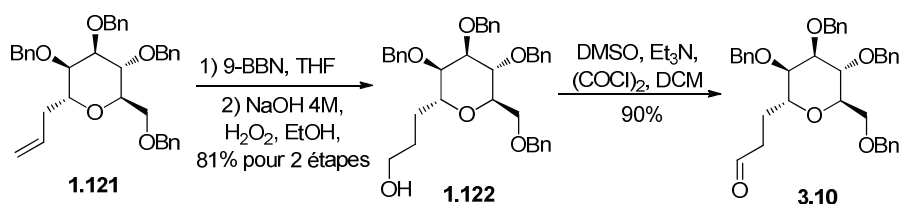
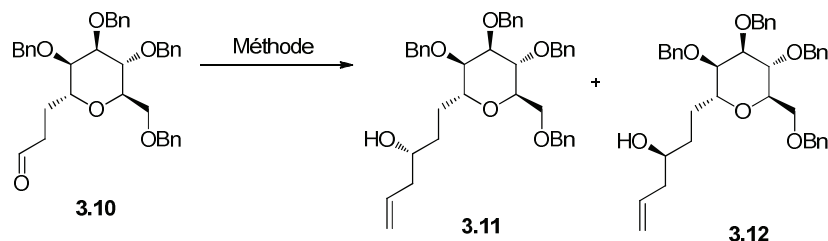


Schéma 3.2. Préparation d'un C-aldéhyde mannosylé allongé **3.10**

La méthode optimisée, présentée dans le Tableau 3.3, a été appliquée à l'aldéhyde **3.10**. Ainsi, trois réactions ont été réalisées sur cet aldéhyde, soient des allylations: *i*) stéréosélectives catalysées par le système catalytique (*S*)-BINOL/Ti(*Oi*-Pr)₄ (méthode A); *ii*) stéréosélectives catalysées par le système catalytique (*R*)-BINOL/Ti(*Oi*-Pr)₄ (méthode B) et *iii*) avec l'allylMgBr (Tableau 3.4).

Les rapports diastéréoisomériques de chaque réaction ont été évalués par spectroscopie RMN ¹H. Dans un premier temps, la réaction réalisée à l'aide du réactif de Grignard a conduit à un excès diastéréoisomérique de 0% (entrée 3), tandis que toutes les réactions catalysées par un complexe titane-binaphtol ont généré un excès diastéréoisomérique supérieur à 95% (entrées 1 et 2). Le dérivé alcool homoallylique **3.11** a été isolé dans un rendement de 79% en utilisant le (*S*)-BINOL/Ti(*Oi*-Pr)₄ et son homologue **3.12** a été isolé dans un rendement de 77 % lorsque généré à partir du (*R*)-BINOL/Ti(*Oi*-Pr)₄.

Tableau 3.4. Alkylation stéréosélective catalysée par un complexe binaphtol-titane sur le dérivé aldéhyde **3.10**



Entrée	Méthode ^a	Produit	Rendement (%) ^b	de (%) ^c
1	A	 3.11	79	>95
2	B	 3.12	77	>95
3	C	3.11/3.12	76	0

^aMéthode A: (*S*)-BINOL/Ti(O*i*-Pr)₄; Méthode B: (*R*)-BINOL/Ti(O*i*-Pr)₄; Méthode C: AllylMgBr.

^bLe rendement réfère à des produits purs isolés.

^cL'excès diastéréoisomérique a été évalué par RMN ¹H.

Les excès diastéréoisomériques de ces réactions ont été déterminés, comme précédemment, par RMN ¹H. Par contre, il n'y avait aucune distinction significative entre les signaux RMN ¹H des composés **3.11** et **3.12**. Afin de contrer ce problème, nous avons fait réagir un groupement chiral pour tenter d'obtenir des spectres RMN ¹H présentant des signaux distincts, et ainsi déterminer les rapports diastéréoisomériques. Dans ce contexte, les composés **3.11** et **3.12** (provenant des bruts réactionnels) ont réagi avec le chlorure d'acyle **3.13**, dérivé de l'acide (*R*)-(-)-*O*-acétylmandélique (Schéma 3.3). Les dérivés ester **3.14** et **3.15**, qui ont été isolés dans des rendements quantitatifs, possèdent des spectres RMN ¹H suffisamment différents l'un de l'autre pour ainsi permettre de déterminer le rapport diastéréoisomérique des réactions, qui sont excellents dans les deux cas.²⁵

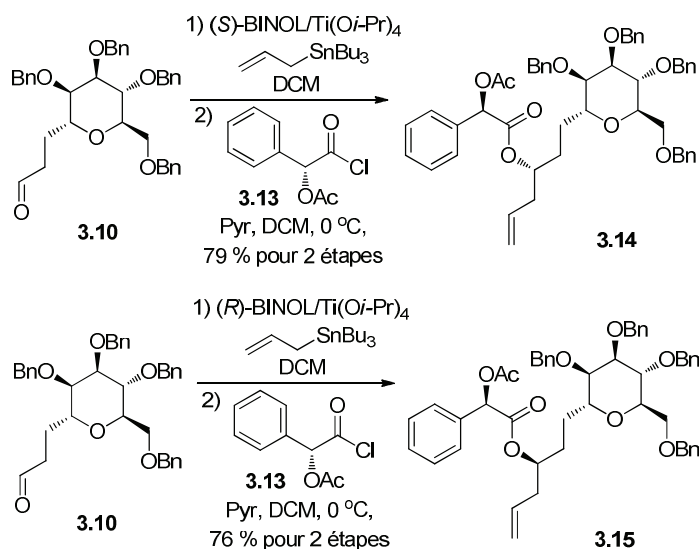


Schéma 3.3. Préparation des composés **3.14** et **3.15**, dérivés de l'acide (*R*)-(-)-*O*-acétyl-mandélique

Notons que l'utilisation d'un acide de Lewis chiral permettant les déplacements chimiques s'est avérée inefficace lors de la détermination des rapports diastéréoisomériques de ces allylations.³¹ En effet, lorsque l'acide de Lewis chiral $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ a été mis en présence d'un mélange 1:1 de **3.11** et **3.12**, à différentes concentrations, aucun changement de déplacements chimiques significatif n'a été décelé par RMN ^1H .³² De plus, la chromatographie éclairée est inefficace pour la séparation des composés **3.11** et **3.12**, tandis qu'elle sépare adéquatement les composés **3.14** et **3.15**. L'intérêt de fabriquer les composés **3.14** et **3.15** réside aussi en la facilité de séparation des diastéréoisomères par chromatographie éclairée, lorsque les alcools correspondants sont fabriqués *via* une méthode non stéréosélective (allylMgBr). Ceci est nécessaire à une utilisation future de chacun des diastéréoisomères pour la fabrication efficace de dérivés *C*-disaccharidiques.

Pour conclure, la méthode développée dans la section 3.4 a été applicable à l'aldéhyde homologue **3.10**. En effet, cet aldéhyde a réagi similairement dans ces conditions d'allylation. Les rapports diastéréoisomériques ont été déterminés par RMN ^1H (600 MHz) et les rendements se sont avérés satisfaisants. De plus, les conditions pour

séparer, par chromatographie éclairée, de façon efficace les deux nouveaux alcools homoallyliques ont été identifiées.

3.6. Attribution de la configuration absolue des alcools homoallyliques

Différentes approches, basées sur la spectroscopie RMN, peuvent être utilisées afin de déterminer la configuration absolue d'un groupement hydroxyle.³³ L'une d'elles implique la fonctionnalisation des groupements alcools avec des auxiliaires chiraux suivie de l'analyse de leurs spectres RMN ^1H . L'environnement chiral créé par ces auxiliaires produira des changements dans les déplacements chimiques des diastéréoisomères. De ce fait, la différence des déplacements chimiques, ainsi que les signes de ces derniers, constitue des données importantes qui seront utiles lors de l'attribution des configurations. Cette méthode est basée sur l'hypothèse que certains conformères sont les plus représentatifs pour les composés fonctionnalisés. Dans cette section nous présenterons la fonctionnalisation de nos groupements alcool homoallyliques à l'aide des acides (*R*)- et (*S*)-MTPA, tel que rapporté par le groupe de Mosher.³⁴ La méthode consiste en l'estérification des dérivés alcool avec les deux énantiomères de MTPA. Le Chapitre 5 présente l'analyse et la comparaison des déplacements chimiques de certains signaux des spectres RMN ^1H ³⁵ de ces produits et les résultats de cette comparaison sont présentés dans la présente section. Mentionnons que l'acide (*R*)-MTPA génère l'ester (*R*)-MTPA correspondant.³⁶ Il est important de noter que la détermination de la configuration absolue par la méthode de Mosher³⁴ est empirique et constitue un outil de corrélation entre des déplacements chimiques RMN ^1H et une configuration absolue d'un composé.

Afin de déterminer la stéréochimie absolue des nouveaux groupements alcools homoallyliques formés, nous avons appliqué la méthode de Mosher aux alcools secondaires **3.6** et **3.7**, en plus de leurs homologues **3.11** et **3.12**. D'abord, nous avons fait réagir le composé **3.6** avec l'acide (*S*)- α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétique **3.16** et l'acide (*R*)- α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétique **3.17** (Schéma 3.4). Les dérivés esters **3.18** et **3.19** ont été isolés dans des rendements de 89 et 91%

respectivement. De la même façon, le composé **3.7** a réagi avec les composés **3.16** et **3.17** pour générer les esters **3.20** et **3.21** dans des rendements de respectivement 85 et 87%. Les nouveaux dérivés Mosher ainsi formés ont uniquement été caractérisés par spectroscopie RMN ^1H et ^{13}C .

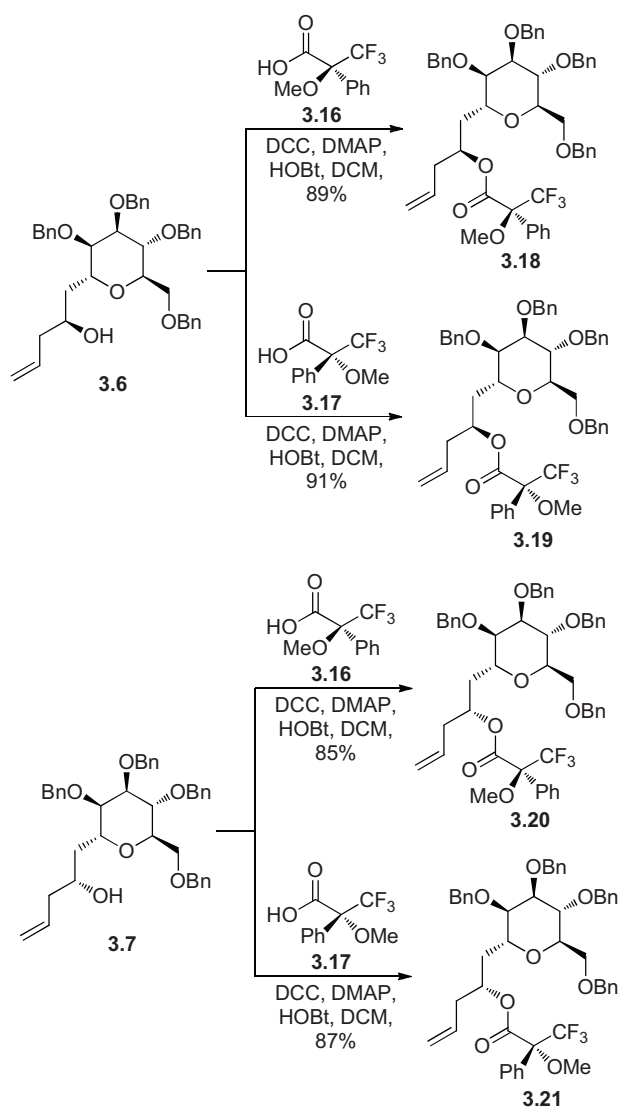


Schéma 3.4. Préparation des esters MTPA **3.18-3.21** à partir des composés **3.6** et **3.7**

Par la suite, les esters **3.18-3.21** ont été analysés par RMN ^1H et COSY (corrélation $^1\text{H}-^1\text{H}$). Ces analyses ont révélé les déplacements chimiques de part et d'autre des groupements esters MTPA, ce qui a rendu possible la comparaison entre les différents

composés.²⁵ La distribution de la différence de déplacement chimique est concordante entre les diastéréoisomères, et ceci dans tous les cas. Ces résultats suggèrent que le composé **3.6** possède une fonctionnalité alcool homoallylique de configuration *S*, tandis que le composé **3.7** possède un groupement alcool homoallylique de configuration *R*.²⁵

Ce même procédé a permis une assignation empirique des dérivés alcools homoallyliques **3.11** et **3.12**. Le Schéma 3.5 présente la préparation des esters MTPA **3.22-3.25**. Suivant le même protocole que précédemment, la majorité des esters ont été isolés dans de très bon rendements.

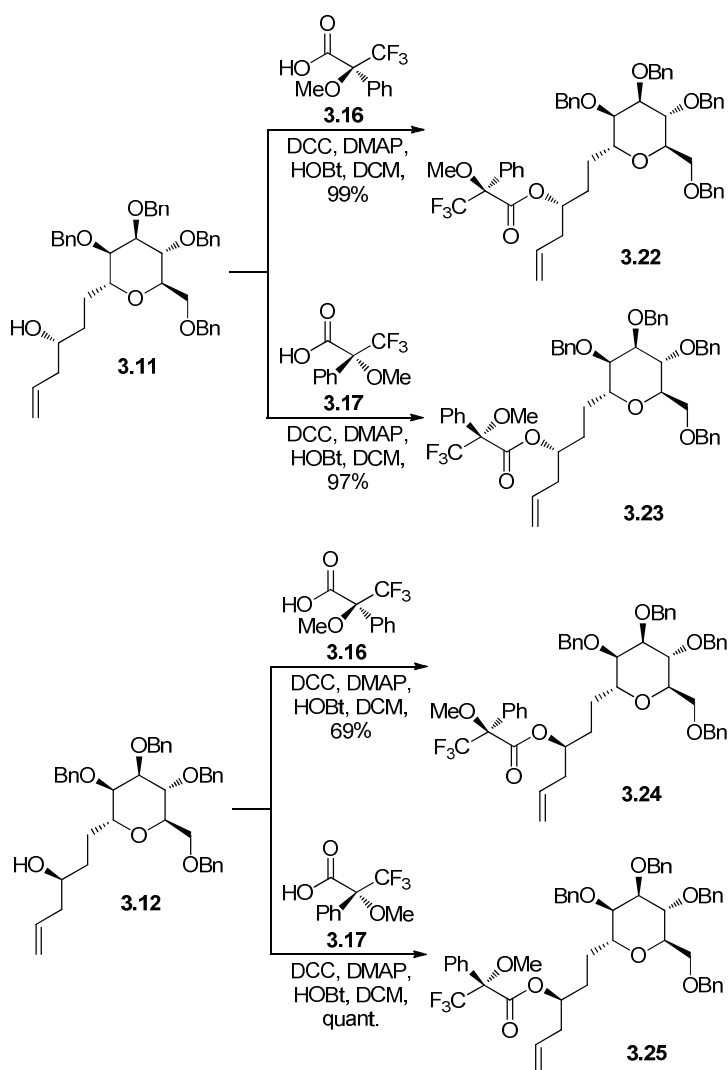


Schéma 3.5. Préparation des esters MTPA **3.22-3.25** à partir des composés **3.11** et **3.12**

Comme précédemment, les dérivés Mosher ont uniquement été caractérisés par RMN ^1H et ^{13}C . La distribution de la différence de déplacement chimique est concordante entre les diastéréoisomères.²⁵ Ces résultats suggèrent que le composé **3.11** possède un alcool homoallylique de configuration *R* et que le composé **3.12** possède un alcool homoallylique de configuration *S*.

Toutes les analyses des différences des déplacements chimiques concordent avec le modèle développé par Mosher (présenté au Chapitre 5). L'analyse a été réalisée sur les dérivés alcools homoallyliques **3.6** et **3.7**, ainsi que sur les homologues allongés **3.11** et **3.12**. De plus, les assignations des alcools secondaires concordent avec *i*) les résultats préliminaires de Jonathan Vaucher (obtenus avec les allylations stéréosélectives de Brown et de Roush); *ii*) les résultats obtenus par le groupe de Keck^{16, 17} et *iii*) l'état de transition proposé par le groupe de Corey.²⁸ L'uniformité des résultats suggère que les dérivés alcools homoallyliques ont été correctement assignés. Les fonctionnalisations des composés **3.6**, **3.7**, **3.11** et **3.12** seront présentées dans la section suivante.

3.7. Fonctionnalisation des alcools homoallyliques

3.7.1. Introduction

Tel que décrit dans le Chapitre 1 (Section 1.5.2), on s'aperçoit qu'aucune synthèse des *C*-disaccharides n'a été réalisée à partir d'alcool homoallylique. La synthèse s'y apparentant le plus a été réalisée par le groupe de Krishna, qui a rapporté une préparation de glucides branchés liés aux positions C3-C5³⁷ et aux positions C1-C5³⁸ à partir de groupements alcool homoallyliques. Cette préparation impliquait une réaction de Barbier sur un aldéhyde directement lié à une position déterminée sur le cycle du glucide. Les stéréochimies des allylations s'expliquaient par un modèle Felkin-Ahn.³⁹ Cette synthèse était suivie d'une acryloylation des nouveaux alcools formés, suivie d'une métathèse de fermeture de cycle avec le catalyseur de Grubbs de première génération. Une dihydroxylation catalytique sur l'énone a finalement permis d'isoler les pseudo désoxy-*C*-disaccharides branchés. La possibilité de former uniquement un diastéréoisomère lors

de la réaction de Barbier (préparation d'un disaccharide branché d'une seule configuration) associée à l'unique possibilité de former des disaccharides branchés, constituent les principaux problèmes inhérents à cette séquence réactionnelle.

La prochaine section décrira la préparation de pseudo *C*-D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-4-désoxy-D(L)-hexopyrannoses à partir des dérivés alcools homoallyliques **3.6** et **3.7**. La séquence réactionnelle utilisée consiste en une acryloylation des alcools homoallyliques, suivie d'une métathèse de fermeture de cycle et finalement une dihydroxylation catalytique. Suivant une séquence synthétique similaire, la préparation des pseudo aza-*C*-D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-4-désoxy-D(L)-hexopyrannoses sera possible en transformant préalablement les dérivés alcools homoallyliques en dérivés azotures homoallyliques. De plus, la préparation de *C*-D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-4-désoxy-D(L)-hexopyrannoses sera présentée en faisant appel aux composés **3.11** et **3.12** comme substrats de départ. Finalement, la déprotection de quelques *C*-mannosides benzylés sera suivie par une évaluation biologique préliminaire par FACS, visant à déterminer leur affinité de liaison avec la ConA. L'investigation biologique permettra de vérifier que la ConA reconnaît les *C*-glycosides, plus spécifiquement les pseudo (aza)-*C*-disaccharides de configurations différentes (D-D ou D-L).

La nomenclature utilisée dans les prochaines sections est conforme aux règles de nomenclature des *C*-glycosides, tel que décrit dans plusieurs travaux de la littérature.⁴⁰

3.7.2. Préparation de pseudo *C*-D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-4-désoxy-D(L)-hexopyrannoses

La préparation des pseudo 4-désoxy-*C*-disaccharides a fait appel aux dérivés alcools homoallyliques **3.6** et **3.7** comme substrats de départ. Premièrement, le dérivé alcool **3.6** a été acryloylé en présence de chlorure d'acryloyle et de DIPEA dans un rendement de 96 %, générant le dérivé diène **3.26** (Schéma 3.6) Ce dernier composé a subi une métathèse de fermeture de cycle en réagissant avec des catalyseurs de Grubbs.⁴¹ D'abord, le catalyseur de première génération (**3.27**) a été employé en plus d'une quantité

catalytique d'acide de Lewis ($\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$)⁴² et la lactone insaturée a été isolée dans un rendement de 92%. Parallèlement, le catalyseur de deuxième génération (**3.28**)⁴³ a permis la métathèse de fermeture de cycle dans un rendement de 99%.⁴⁴ Ainsi, ces deux méthodes se sont avérées efficaces pour la création d'un second cycle. Par la suite, la dihydroxylation catalytique de l'énone s'est effectuée sur la face la moins encombrée, générant un seul diastéréoisomère (**3.30**) dans un rendement de 73%.^{37, 39, 45} Notons que le spectre RMN ^1H du brut réactionnel de cette dernière réaction n'a pas révélé la présence d'un autre diastéréoisomère. Ensuite, la protection du diol en acétonide correspondant en présence de 2,2-DMP a été réalisée dans un rendement de 74%.

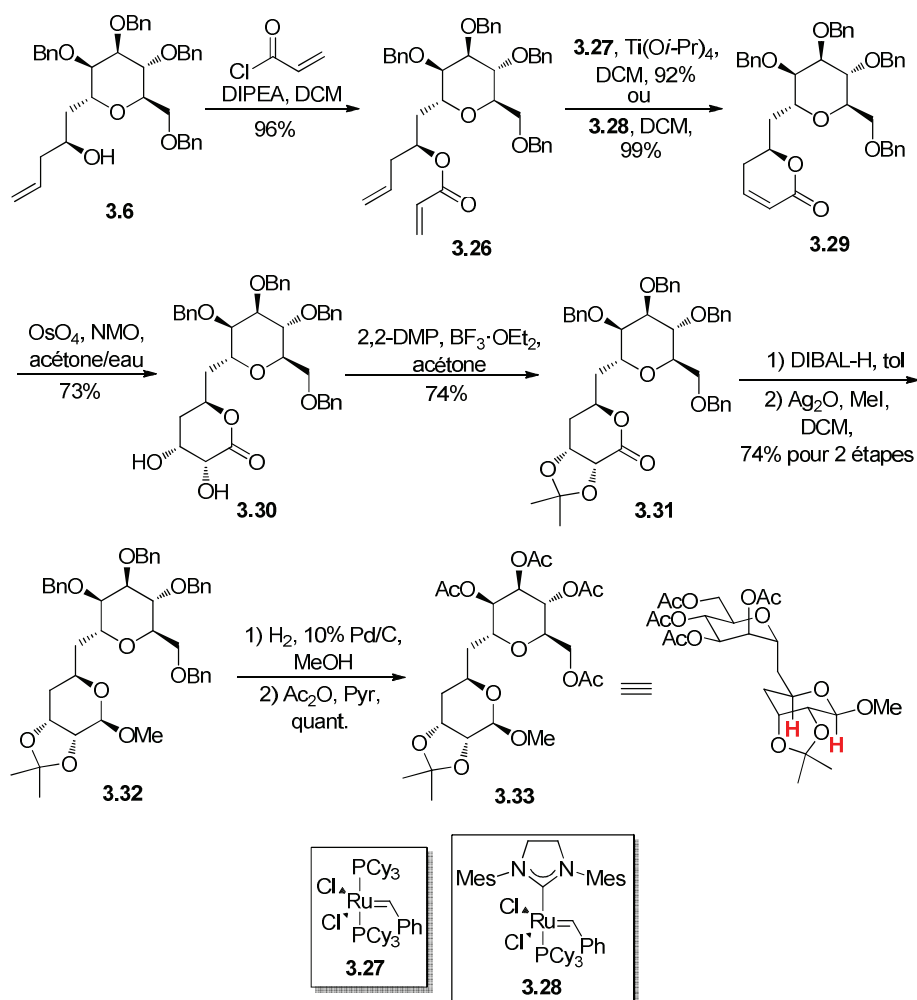


Schéma 3.6. Préparation du dérivé pseudo *C*-*D*-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-4-désoxy-*D*-ribohexopyrannoside **3.33**

Une réduction partielle de la lactone en lactol en présence de DIBAL et une *O*-alkylation subséquente ont résulté en la formation stéréosélective du méthyl pseudo *C*-disaccharide **3.32** dans un rendement de 74% pour deux étapes. À cette étape, nous voulions confirmer la relation entre l'orientation des nouveaux centres stéréogéniques du dérivé pseudo *C*-D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-4-désoxy-*D*-ribo-hexopyrannosides **3.32**. En raison de la superposition de plusieurs signaux sur le spectre RMN ^1H , la protection des groupements hydroxyles par des esters était nécessaire. Pour ce faire, la déprotection des hydroxyles benzylés a été suivie d'une acétylation en présence d'anhydride acétique et de pyridine pour générer le composé **3.33**, dans un rendement quantitatif pour deux étapes. La détermination de la constante de couplage entre la nouvelle position anomérique formée et la position voisine $^3J_{\text{H1-H2}}$ n'a pu être effectuée, en raison de la superposition de certains signaux RMN ^1H . L'obtention d'une configuration β a néanmoins été identifiée *via* la constante de couplage directe entre le proton et le carbone (103.2 ppm) de cette nouvelle position anomérique ($^1J_{\text{C-H}}$). Une constante de couplage de 161.7 Hz a été déterminée, confirmant la configuration β du groupement OMe (une constante $^1J_{\text{C-H}}$ de 170 Hz correspond généralement à une configuration α).⁴⁶ Mentionnons également qu'une étude NOESY du composé **3.33** a décelé une corrélation entre les protons H-1 et H-5 du nouveau cycle pyranne (protons indiqués en rouge, dans la conformation $^4\text{C}_1$, Schéma 3.6).

La nouvelle unité saccharidique greffée à l'unité mannoside est de configuration *D* et la formation d'une nouvelle unité de configuration *L* peut être facilement réalisée à partir du dérivé alcool homoallylique **3.7** (Schéma 3.7). Pour ce faire, une acryloylation a permis d'obtenir le composé **3.34** dans un rendement de 98% et une métathèse de fermeture de cycle a conduit à l'ènone dans un rendement de 86%. Finalement, une dihydroxylation catalytique a généré le composé pseudo *C*-D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-4-désoxy-*L*-lyxo-hexono-1,5-lactone **3.36** dans un rendement de 75%. Comme précédemment, le spectre RMN ^1H du brut réactionnel de cette dernière réaction n'a pas révélé la présence d'un autre diastéréoisomère. Le composé **3.36** est de configuration *L* et représente l'un des rares exemples de la littérature présentant un pseudo *C*-disaccharide avec des unités saccharidiques de configurations différentes.⁴⁷

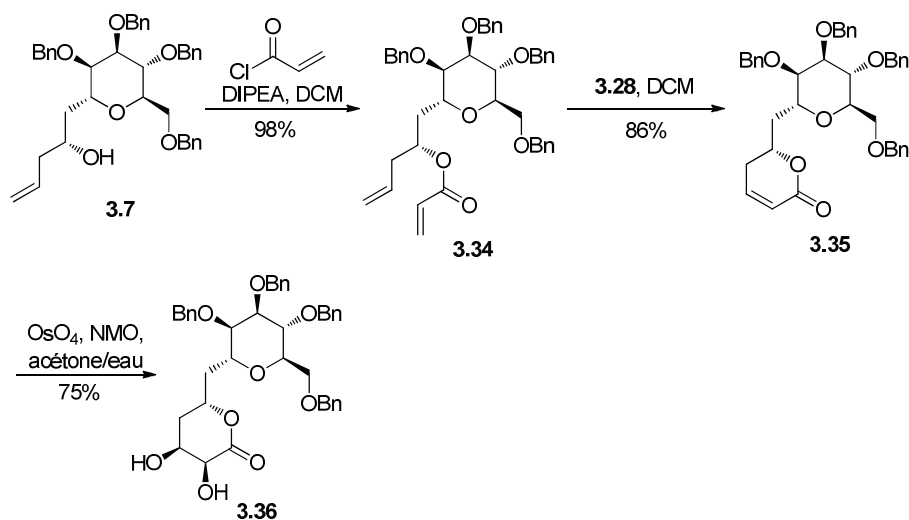


Schéma 3.7. Préparation du dérivé pseudo *C*-D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-4-désoxy-*L*-lyxo-hexono-1,5-lactone **3.36**

Pour conclure, une séquence réactionnelle efficace a été employée pour la formation de pseudo *C*-D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-4-désoxy-D(L)-hexopyranoses. Cette dernière a impliqué comme étapes-clés une métathèse de fermeture de cycle et une dihydroxylation, toutes deux catalytiques. La formation de disaccharides ayant des configurations D-D et D-L a été réalisée avec succès.

3.7.3. Préparation de *C*-D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-4-désoxy-D(L)-hexopyranoses

Tel que mentionné dans le Chapitre 1, la préparation de *C*-disaccharides reste un défi synthétique de taille. De plus la synthèse de *C*-disaccharides de configuration L est rare et la découverte de nouvelles méthodes est donc souhaitable. Ces composés seront des sondes moléculaires stables pouvant mimer le comportement de glycoconjugués présents dans la nature.

La stratégie de synthèse décrite dans la Section 3.7.2 a été appliquée aux composés **3.11** et **3.12**. Une acryloylation du dérivé alcool homoallylique **3.11** a généré le dérivé diène **3.37** dans un rendement de 90% (Schéma 3.8). Par la suite, une métathèse de fermeture de cycle avec le catalyseur de Grubbs de deuxième génération (**3.28**) a formé la

lactone insaturée **3.38** dans un rendement de 82%. Finalement, une dihydroxylation stéréosélective catalytique avec le tétraoxyde d'osmium a généré le dérivé *C-D*-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-4-désoxy-*D-ribo*-hexono-1,5-lactone **3.39** dans un rendement de 82%. Il est important de mentionner que l'intérêt d'une allylation stéréosélective réside dans la fabrication d'un deuxième pyranne ayant une configuration bien définie. Dans le cas présent, le groupement alcool homoallylique **3.11** est de configuration *S* et permet l'introduction d'une unité saccharidique de configuration *D*.

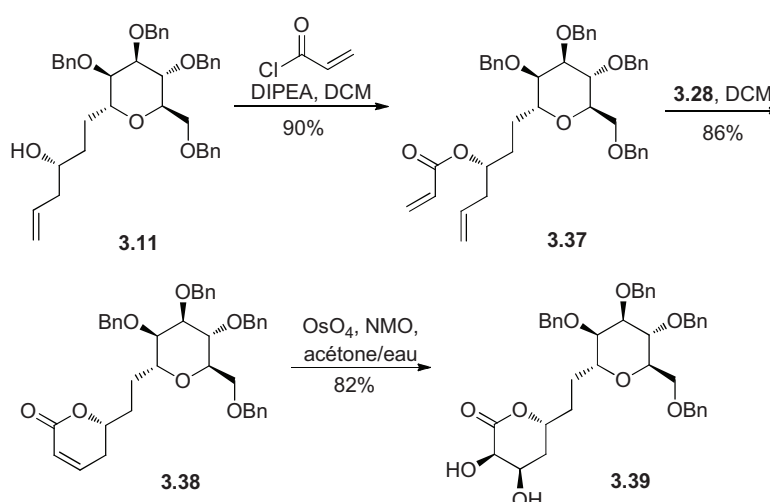


Schéma 3.8. Préparation du dérivé *C-D*-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-4-désoxy-*D-ribo*-hexono-1,5-lactone **3.39**

La flexibilité de notre méthode permet aussi de générer un nouveau cycle pyranne de configuration *L*. Ainsi, la même séquence synthétique décrite précédemment a été adoptée pour la préparation du dérivé *C-D*-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-4-désoxy-*L-ribo*-hexono-1,5-lactone **3.42** (Schéma 3.9). Le composé **3.12** a été acryloylé dans un rendement quantitatif (**3.40**) et une métathèse de fermeture de cycle a permis l'isolation du composé **3.41** dans un rendement de 96%. Finalement, une dihydroxylation catalytique a permis de générer le dérivé diol **3.42** dans un rendement de 79%. Comme précédemment, la présence d'un seul diastéréoisomère a été décelée par RMN ^1H du brut réactionnel.

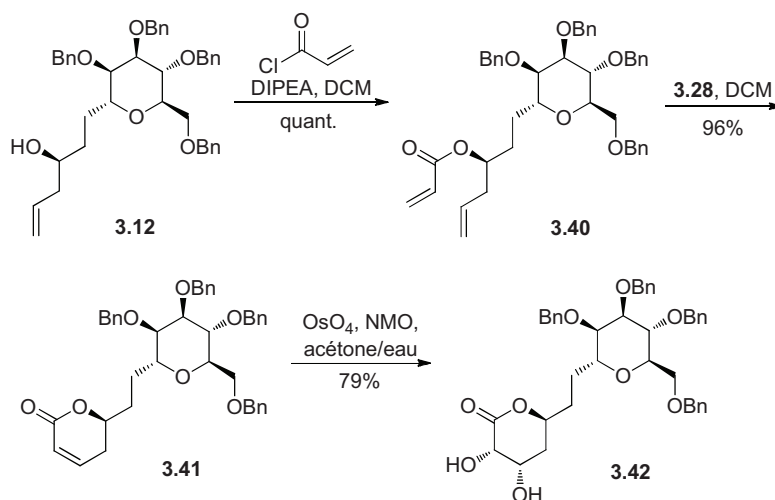


Schéma 3.9. Préparation du dérivé *C*-D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-4-désoxy-*L*-ribo-hexono-1,5-lactone **3.42**

La plus grande limitation de ces séquences synthétiques est la génération d'un composé ayant un groupement hydroxyle absent en position C-4 sur la nouvelle unité saccharidique. De ce fait, le développement d'une méthode efficace pour la préparation de *C*-disaccharides est souhaitable. De plus, nous croyons qu'un processus itératif permettrait l'obtention de dérivés 4-désoxy-*C*-trisaccharides. Pour ce faire, une synthèse où le composé **3.42** subirait une *C*-allylation de son groupement lactone serait nécessaire. La Figure 3.4 montre les deux régions du nouveau cycle pyranne que nous voulons fonctionnaliser, soient la position anomérique et la position C-4. L'application d'une première *C*-allylation suivie d'une fonctionnalisation de la position C-4 permettrait aussi une préparation de *C*-trisaccharides.

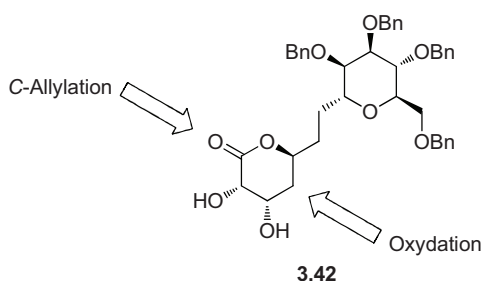


Figure 3.4. Stratégie synthétique pour la préparation de *C*-allyl-*C*-disaccharides et/ou *C*-trisaccharides

La *C*-allylation a été réalisée avec une séquence réactionnelle de trois étapes, à partir du composé **3.42** (Schéma 3.10), ce qui a généré un seul diastéréoisomère, l' α -*C*-allyle **3.43**. La stéréochimie obtenue s'explique par les intermédiaires **3.42a-c**. Premièrement, une réduction partielle du groupement lactone en lactol avec le DIBAL-H a formé un mélange anomérique du dérivé hémiacétal **3.42a**. Ce mélange a directement été utilisé pour la prochaine étape qui consiste en l'acétylation du dérivé triol en présence d'Ac₂O et de pyridine. Le mélange anomérique d'acétates **3.42b** a été mis en présence d'un acide de Lewis (BF₃·OEt₂) dans l'acétonitrile pour générer l'ion oxonium **3.42c**, lequel a réagi avec l'allyltriméthylsilane pour donner le composé **3.43** dans un rendement de 63% pour trois étapes. L'allylTMS a attaqué l'oxonium pour générer le dérivé α -*C*-allyle, similairement à la préparation du composé **1.121** (Schéma 3.1).^{21, 48} La configuration α du groupement allyle a été confirmée par le déplacement chimique du proton de la nouvelle position anomérique.⁴⁹ En effet, un déplacement chimique variant entre 4.0-4.4 ppm réfère à un α -*C*-glycoside tandis qu'un déplacement chimique de 3.2-3.6 ppm réfère à un β -*C*-glycoside. Dans notre cas, la nouvelle position anomérique du composé **3.43** a un déplacement chimique de 4.29 ppm (600 MHz) pour le proton anomérique, laissant présager un glycoside de configuration α .

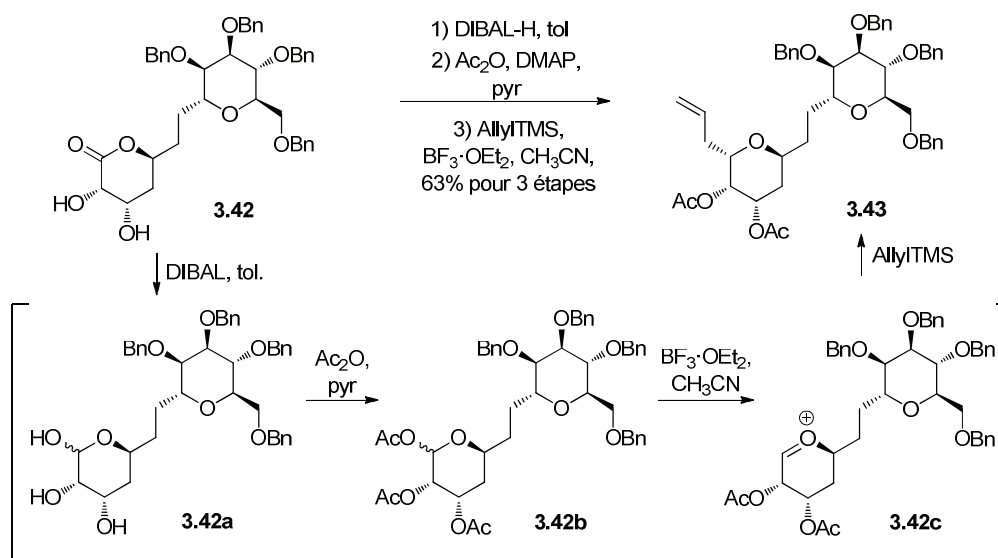


Schéma 3.10. Préparation du dérivé α -*C*-allyl-4-désoxy-*C*-disaccharide **3.43**

La conformation chaise postulée pour le composé **3.43** est montrée à la Figure 3.5. La nouvelle unité saccharidique est de configuration L tandis que le groupement allyle est orienté en α . À ce point-ci de la séquence synthétique, deux choix se présentaient à nous: *i*) l'élaboration d'une voie de synthèse pour la formation de C-disaccharides ou *ii*) réitérer la méthode présentée dans ce chapitre pour la préparation d'une deuxième unité 4-désoxy-C-hexopyrannoside à partir du dérivé C-allyle **3.43**. Notre choix s'est arrêté à la préparation des C-disaccharides *via* la protection sélective de l'hydroxyle en position O-2 suivi d'une oxydation de l'hydroxyle en position O-3.

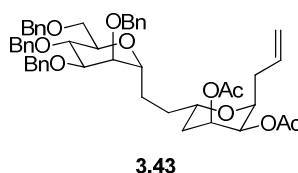


Figure 3.5. Conformation chaise postulée pour le dérivé α -C-allyl-4-désoxy-C-disaccharide **3.43**

La voie synthétique pour la préparation d'un C-disaccharide est présentée dans le Schéma 3.11 et débute par la déprotection des hydroxyles estérifiés avec un mélange de NaOMe/MeOH pour générer dans un rendement quantitatif le dérivé diol **3.44**. La monoprotection de l'hydroxyle équatorial a aisément été réalisée avec le TBSCl dans la pyridine à reflux et a mené au composé **3.45** dans un rendement de 98%. L'oxydation du groupement alcool en position O-3 a été effectuée avec le PCC, menant au dérivé cétone **3.46** dans un rendement de 92%. Cette dernière séquence synthétique s'est avérée très efficace et chacune des quatre étapes a été réalisée dans des rendements supérieurs à 90%. La dernière étape pour la préparation d'un C-allyl-C-disaccharide consiste en la préparation d'un α -hydroxycétone. Les résultats de cette dernière réaction ne seront pas inclus dans ce présent travail puisqu'il s'agit d'une synthèse présentement en cours. Mentionnons cependant que plusieurs stratégies synthétiques peuvent permettre théoriquement la réalisation de ce type de transformation à partir des α -alkoxy- et/ou β -alkoxycétone: *i*) formation d'un éther d'énol silylé (avec le TMSOTf) et époxydation avec le diméthylidioxirane⁵⁰ ou avec le *m*CPBA;⁵¹ *ii*) formation d'un éther d'énol silylé et

dihydroxylation avec l' OsO_4 ;^{51b} *iii*) formation d'un énolate avec un mélange de LDA/HMPA, suivie par la formation d'un triflate d'énol avec le réactif de Comins (*N*-(5-chloro-2-pyridyle)triflimide)⁵² et réduction *via* une réaction catalysée par le palladium. La double liaison ainsi obtenue peut ensuite subir une dihydroxylation catalysée par OsO_4 .⁵³

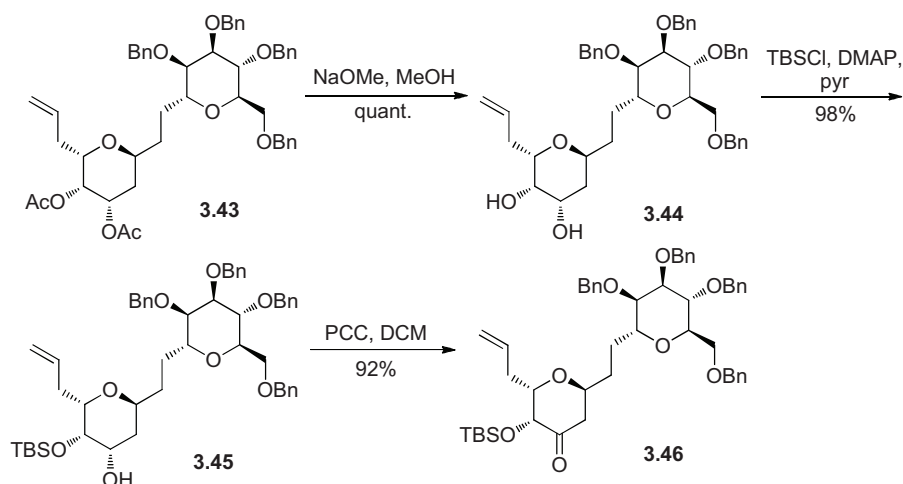


Schéma 3.11. Préparation du dérivé cétone **3.46**

Pour conclure, la préparation de *C*-D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-D(L)-4-désoxyhexopyrannosyles a été présentée. De plus, une voie synthétique robuste permettant la préparation de *C*-allyl-*C*-disaccharides a été décrite. Cette séquence est le point de départ pour une application itérative de cette méthodologie pour finalement former des 4-désoxy-*C*-trisaccharides.

3.7.4. Les aza-*C*-disaccharides

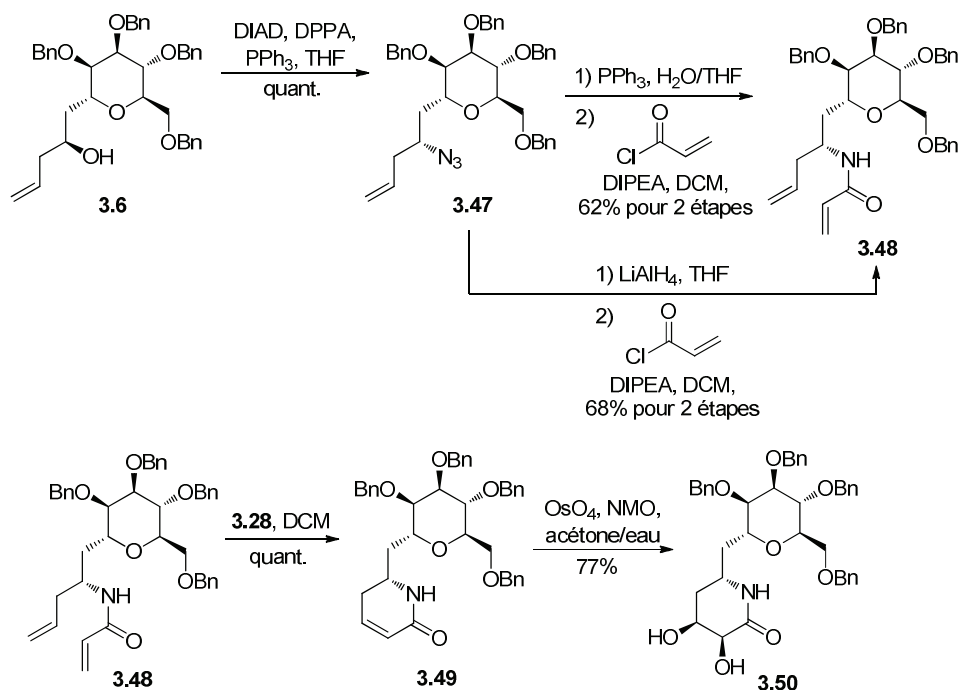
3.7.4.1. Introduction aux aza-*C*-disaccharides

La préparation des pipéridines polyhydroxylées (azasucres) a reçu beaucoup d'attention depuis les dernières années. Tels que présentés dans la partie introductive (Chapitre 1, section 1.5.3), ces mimétiques de glucides possèdent diverses activités biologiques intéressantes.⁵⁴ Par exemple, les azasucres inhibent les glycosidases et les glycosyltransférases en mimant l'état de transition de l'ion oxonium (provenant d'un *O*-

glycoside), puisque l'atome d'azote est protoné à pH physiologique.⁵⁵ Les glycosidases sont, quant à elles, impliquées dans plusieurs processus biologiques, tels la digestion, la synthèse des glycopeptides et la reconnaissance cellulaire. Les inhibiteurs des glycosidases semblent posséder des propriétés antivirales,⁵⁶ anticancéreuses⁵⁷ et antidiabétiques.⁵⁸ Aucune étude biologique n'a toutefois été effectuée sur les aza-*C*-disaccharides où l'unité iminosucre se retrouve en position non-réductrice du disaccharide. Pour ce faire, ces nouvelles architectures seront préparées suivant les méthodes développées dans les sections précédentes. Les nouvelles molécules ainsi formées seront hydrolytiquement stables, en plus d'être conformationnellement similaires aux *O*-disaccharides (Chapitre 1, section 1.5.1). La prochaine section décrira la préparation de pseudo *C*-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-5-amino-4,5-didésoxy-D(L)-hexono-1,5-lactames à partir des composés **3.6** et **3.7**.

3.7.4.2. Préparation de pseudo *C*-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-5-amino-4,5-didésoxy-D(L)-hexono-1,5-lactames

Il a été montré dans les sections précédentes que le groupement alcool secondaire (obtenu lors de l'allylation stéréosélective) devenait l'oxygène endocyclique de la nouvelle unité saccharidique après quelques étapes synthétiques. Pour la préparation de pseudo aza-*C*-disaccharides, une méthode efficace pour transformer le groupement hydroxyle en azoture est souhaité. Pour ce faire, nous avons opté pour la réaction de Mitsunobu, qui procède avec inversion de configuration.⁵⁹ Le Schéma 3.12 présente la synthèse d'un pseudo *C*-D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-5-amino-4,5-didésoxy-*L*-ribo-hexono-1,5-lactame.



Sch\u00e9ma 3.12. Pr\u00e9paration du d\u00e9riv\u00e9 pseudo C-D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-5-amino-4,5-did\u00e9soxy-L-ribo-hexono-1,5-lactame **3.50**

La synth\u00e8se d\u00e9bute avec le d\u00e9riv\u00e9 alcool homoallylique **3.6** qui a g\u00e9n\u00e9r\u00e9 le compos\u00e9 **3.47** en pr\u00e9sence de DIAD, DPPA et PPh₃ dans un rendement quantitatif avec une inversion de configuration.⁶⁰ Par la suite, le groupement azoture **3.47** a \u00e9t\u00e9 transform\u00e9 en amine suivant une r\u00e9duction de Staudinger et l'interm\u00e9diaire amine a r\u00e9agi *in situ* avec le chlorure d'acryloyle pour former l'amide **3.48** dans un rendement de 62% pour deux \u00e9tapes. L'amine interm\u00e9diaire n'a pu \u00eatre isol\u00e9e puisqu'une impuret\u00e9 persistante a emp\u00each\u00e9 sa caract\u00e9risation. De plus, mentionnons qu'une proc\u00e9dure alternative a \u00e9t\u00e9 tent\u00e9e pour la r\u00e9duction du groupement azoture et implique l'utilisation du LiAlH₄. Le d\u00e9riv\u00e9 amine interm\u00e9diaire n'a pu \u00eatre isol\u00e9 pour les m\u00eames raisons que pr\u00e9c\u00e9demment, mais le compos\u00e9 **3.48** l'a \u00e9t\u00e9 dans un rendement de 68% pour deux \u00e9tapes, apr\u00e8s une acryloylation *in situ*. Une m\u00e9tath\u00e8se de fermeture de cycle avec le catalyseur de Grubbs de deuxi\u00e8me g\u00e9n\u00e9ration (**3.28**) a permis d'obtenir le d\u00e9riv\u00e9 lactame insatur\u00e9 dans un rendement quantitatif. Finalement, la dihydroxylation catalytique du lactame s'est effectu\u00e9e sur la face la moins encombr\u00e9e et un seul diast\u00e9roisom\u00e8re a \u00e9t\u00e9 isol\u00e9 dans un rendement de 77%.⁶¹ La nouvelle unit\u00e9 aza-saccharidique est de configuration L, ce qui

fait que le produit final est un dérivé pseudo *C*-D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-5-amino-4,5-didésoxy-*L*-ribo-hexono-1,5-lactame **3.50**.

La même séquence synthétique a été réalisée à partir du dérivé alcool homoallylique **3.7** (Schéma 3.13). Celui-ci a été soumis aux conditions de Mitsunobu avec le DPPA pour générer l'azoture **3.51** avec inversion complète de la configuration. La réduction avec le LiAlH_4 a été suivie de l'acryloylation pour former le composé **3.52** dans un rendement de 67% pour deux étapes. Une métathèse de fermeture de cycle a généré le composé **3.53** dans un rendement quantitatif. La dihydroxylation catalytique subséquente a donné un seul diastéréoisomère, soit le dérivé pseudo *C*-D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-5-amino-4,5-didésoxy-*D*-ribo-hexono-1,5-lactame **3.54** dans un rendement de 61% et dont la structure peut être déduite de l'explication fournie à la section 3.7.2 pour le composé **3.30**.

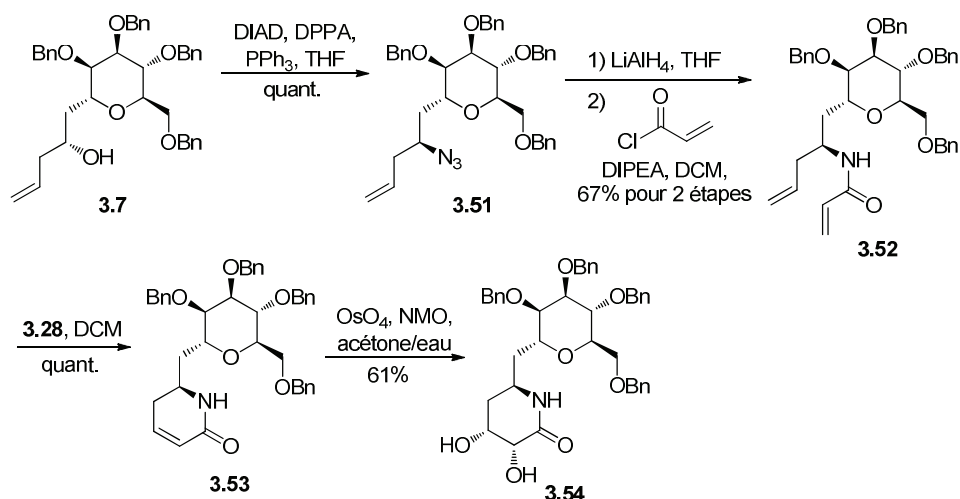


Schéma 3.13. Préparation du dérivé pseudo *C*-D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-5-amino-4,5-didésoxy-*D*-ribo-hexono-1,5-lactame **3.54**

Pour conclure, la préparation de dérivés pseudo *C*-D-mannosyl- α -(1 \rightarrow 6)-5-amino-4,5-didésoxy-*D*(*L*)-hexono-1,5-lactames a été réalisée suivant des séquences réactionnelles développées dans les sections précédentes. Mentionnons que la même méthode pourrait être appliquée pour la préparation d'aza-*C*-4-déoxydisaccharides à

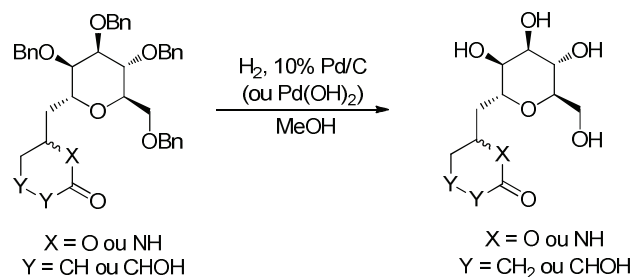
partir des composés **3.11** et **3.12**. Une évaluation biologique préliminaire de ces nouvelles architectures sera présentée dans la section suivante.

3.8. Évaluation biologique des dérivés C-mannosyles sur le complexe ConA-FITC-U87

3.8.1. Déprotection des mannosyl benzylés

Certains dérivés C-mannosides ou leurs intermédiaires réactionnels ont été déprotégés dans le but de faire une évaluation biologique préliminaire sur le complexe ConA-FITC-U87 tel que présenté dans le Chapitre 2. Seuls les dérivés pseudo C-disaccharides (et leurs intermédiaires) et pseudo aza-C-disaccharides (et leurs intermédiaires) ont été utilisés comme substrats de départ pour les déprotections. Les résultats sont répertoriés dans le Tableau 3.5 et les C-mannosides benzylés **3.29**, **3.30**, **3.35**, **3.36**, **3.49**, **3.50**, **3.53**, **3.54** ont respectivement conduit aux C-mannosides déprotégés **3.55-3.62**. Les réactions ont été effectuées avec une quantité catalytique (10 mol %) de Pd/C ou de Pd(OH)₂ en présence d'hydrogène gazeux dans le MeOH. Une goutte d'acide acétique a été ajoutée afin d'accélérer l'hydrogénolyse, passant à 3 h d'agitation comparativement à plusieurs jours en absence d'acide acétique. De façon générale, les déprotections effectuées sur la série pseudo C-disaccharidique (entrées 1-4) ont donné de meilleurs rendements que celles réalisées sur la série pseudo aza-C-disaccharide (entrées 5-8). De plus, la déprotection des hydroxyles benzylés, des dérivés lactones insaturées **3.29** (entrée 1) et **3.35** (entrée 3) et des lactames insaturées **3.49** (entrée 5) et **3.53** (entrée 7) ont généré les dérivés saturés correspondants. Les affinités de liaison entre la ConA et les dérivés C-mannosides **3.55-3.62** ont été évaluées et ces résultats permettront de déterminer s'il est possible d'obtenir une différence de sélectivité entre ces composés ou entre chacune des paires de diastéréoisomères (**3.55** vs **3.57**, **3.56** vs **3.58**, etc.).

Tableau 3.5. Déprotection des hydroxyles benzylés de certains dérivés C-glycosides en présence de 10% de Pd/C ou de Pd(OH)₂

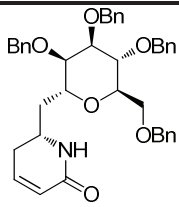
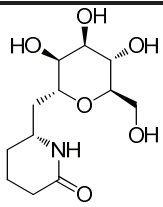
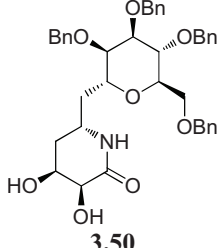
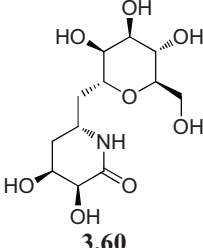
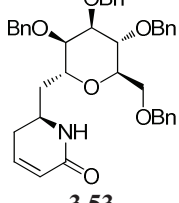
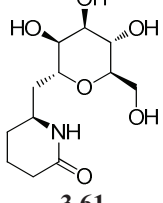
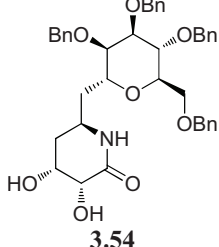
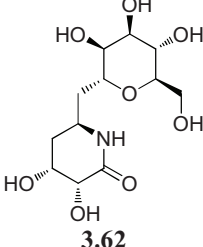


Entrée	Dérivé C-glycoside benzylé	Produit	Rendement (%) ^a
1	 3.29	 3.55	Quant.
2 ^b	 3.30	 3.56	Quant.
3	 3.35	 3.57	97
4 ^b	 3.36	 3.58	Quant.

^aLes rendements réfèrent à des produits isolés purs.

^bPd(OH)₂ a été utilisé comme catalyseur.

Tableau 3.5. (Suite)

Entrée	Dérivé C-glycoside benzylé	Produit	Rendement (%) ^a
5	 3.49	 3.59	94
6 ^b	 3.50	 3.60	54
7	 3.53	 3.61	60
8 ^b	 3.54	 3.62	79

^aLes rendements réfèrent à des produits isolés purs.

^bPd(OH)₂ a été utilisé comme catalyseur.

3.8.2. Évaluations biologiques des C-mannosyles

L'affinité des dérivés C-mannosides **3.55-3.62** pour la ConA a été analysée par cytométrie de flux (*Fluorescence-activated cell sorting* ou FACS) en faisant appel aux cellules cancéreuses U87. L'explication détaillée de ce test biologique est fournie dans le Chapitre 2 (Section 2.3.5.5). Ces tests ont été réalisés par le groupe du professeur Borhane Annabi à l'Université du Québec à Montréal.

L'efficacité de nos composés a été évaluée en pourcentage de libération des cellules cancéreuses U87. Rappelons que plus le pourcentage est élevé, plus les inhibiteurs sont actifs. Les résultats de cette évaluation biologique sont présentés dans le Tableau 3.6. Mentionnons également que ces résultats sont exprimés en comparaison avec le substrat naturel (le méthyl α -D-mannopyrannoside **2.34**) et découlent de l'activité de l'inhibiteur synthétique sur le complexe ConA-FITC-U87. Tous les composés synthétiques **3.55-3.62** ont eu un pourcentage de libération de cellules cancéreuses inférieures au substrat naturel **2.34**. De cette petite famille, le meilleur ligand de la ConA est le dérivé C-mannoside **3.56** qui libère les cellules cancéreuses U87 à 26.8%. Il est cependant intéressant de remarquer que les dérivés lactones **3.55-3.58** (entrées 2-5) semblent être de meilleurs ligands de la ConA que les dérivés lactames **3.55-3.62** (entrées 6-9). De plus, tous les composés possédant des hydroxyles sur le deuxième cycle pyranne présentent une meilleure inhibition que leurs homologues non hydroxylés (**3.56** vs **3.55**, **3.58** vs **3.57**, etc.). Bien que les résultats de cette évaluation biologique ne soient pas remarquables, une sélectivité est perceptible entre certains diastéréoisomères. Le dérivé C-mannoside **3.56** libère les cellules cancéreuses à 26.8%, ce qui est supérieur à son homologue **3.58**, qui libère les cellules cancéreuses dans un pourcentage de 21.1. Finalement, ces composés représentent les premiers inhibiteurs stables de la ConA (C-mannoside) et le meilleur ligand présente un pourcentage de libération cellulaire de 26.8%.

Tableau 3.6. Libération des cellules cancéreuses (%) à partir du complexe ConA-FITC-U87 induite par les ligands C-mannoside **3.55-3.62** et la référence méthyl α -D-mannopyrannoside **2.34**

Entrée	C-mannosides	Libération des cellules cancéreuses (%)
1	2.34	28.2
2	3.55	25.8
3	3.56	26.8
4	3.57	16.3
5	3.58	21.1
6	3.59	21.5
7	3.60	22.1
8	3.61	16.0
9	3.62	21.0

Pour conclure, la déprotection de certains *C*-mannosides benzylés a été réalisée dans le but d'une évaluation biologique préliminaire. Ainsi, les *C*-mannosides **3.55-3.62** ont été évalués sur un complexe ConA-FITC-U87 et ceux-ci ont eu un pourcentage de libération des cellules cancéreuses inférieur au ligand naturel **2.34**. Malgré cela, une certaine sélectivité a pu être détectée entre les différents composés et/ou diastéréoisomères.

3.9. Conclusion et perspectives pour le Chapitre 3

En conclusion, des réactions d'allylation stéréosélectives des *C*-aldéhydes glycosylés ont été réalisées avec succès. La méthode d'allylation impliquant un complexe binaphtol-titane a permis d'obtenir des excès diastéréoisomériques supérieurs à 95%. Cette allylation stéréosélective a été appliquée avec succès à deux aldéhydes mannosylés. Les rapports diastéréoisomériques ont été déterminés à l'aide de la spectroscopie RMN ¹H et les configurations absolues des alcools homoallyliques ont été confirmées par la méthode empirique de Mosher. Une séquence synthétique fiable et reproductible a été développée pour la transformation des dérivés alcools homoallyliques en pseudo 4-désoxy-*C*-disaccharides et 4-désoxy-*C*-disaccharides. Par la suite, un intermédiaire avancé 4-désoxy-*C*-allyl-*C*-disaccharide a été préparé et pourrait être employé pour une séquence itérative vers une préparation de 4-désoxy-*C*-trisaccharides. Ce même intermédiaire (4-désoxy-*C*-allyl-*C*-disaccharide) a été fonctionnalisé pour une future préparation de *C*-disaccharides. De plus, certains dérivés alcools homoallyliques ont été transformés en dérivés lactames pour une préparation de pseudo aza-4-désoxy-*C*-disaccharides. Certains analogues ont été déprotégés et évalués sur un complexe ConA-FITC-U87. Bien que ces inhibiteurs synthétiques aient été moins efficaces pour libérer les cellules cancéreuses que le ligand naturel (le méthyl α -D-mannopyrannoside), une certaine sélectivité d'inhibition est perceptible entre les différents diastéréoisomères. Ces résultats ouvrent la voie au design de nouveaux substrats stables comme inhibiteurs de la ConA. Les nouveaux *C*-mannosides déprotégés sont présentement évalués pour leur potentiel antibiotique sur plusieurs souches bactériennes.

Il est important de remarquer que le glucide portant la fonction aldéhyde est de type mannosylé et que d'autres types de glucides pourraient être utilisés. Ceci implique la génération de différents *C*-disaccharides pouvant être reconnus par un éventail de lectines plus large.

Finalement, ce travail met en lumière une voie de synthèse rapide et efficace pour la préparation de *C*-disaccharides. La prochaine étape de ce projet sera de réaliser des crotylations stéréosélectives ou réactions avec des allylétains fonctionnalisés (γ -alkoxyallylétain) afin de fonctionnaliser directement la position C-4 du nouveau cycle pyranne.⁶²

3.10. Références pour le Chapitre 3

-
- 1) (a) Yamamoto, Y.; Asao, N. Selective reactions using allylic metals. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207-2293; (b) Denmark, S. E.; Fu, J. Catalytic enantioselective addition of allylic organometallic reagents to aldehydes and ketones. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763-2793; (c) Hoffmann, R. W. Diastereogenic addition of crotylmetal compounds to aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 555-566; (d) Yamamoto, Y. Acyclic stereocontrolled via allylic organometallic compounds. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 243-249; (e) Yamamoto, Y. Allylic tin compounds in organic synthesis. *Aldrichim. Acta* **1987**, *20*, 45-49; (f) Denmark, S. E.; Fu, J. Catalytic enantioselective allylation with chiral Lewis bases. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2003**, 167-170; (g) Schlosser, M.; Desponds, O.; Lehmann, R.; Moret, E.; Rauchschalbe, G. Polar allyl type organometallics as key intermediates in regio- and stereocontrolled reactions: conformational mobilities and preferences. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10175-10203; (h) Chandra, J. S.; Reddy, M. V. R. Stereoselective allylboration using (*B*)- γ -alkoxyallyldiisopinocampheylboranes: highly selective reactions for organic synthesis. *Arkivoc* **2007**, *2*, 121-144.
 - 2) Lu, Z.; Ma, S. Metal-catalyzed enantioselective allylation in asymmetric synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 258-297.

-
- 3) (a) Brown, H. C.; Jadhav, P. K. Asymmetric carbon-carbon bond formation via β -allyldiisopinocampheylborane. Simple synthesis of secondary homoallylic alcohols with excellent enantiomeric purities. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092-2093; (b) Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. S. β -Allyldiisopinocampheylborane: a remarkable reagent for the diastereoselective allylboration of α -substituted chiral aldehydes. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 319-320; (c) Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. S. A highly diastereoselective addition of [E]- and [Z]-crotyldiisopinocampheylboranes to α -substituted aldehydes. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3701-3702.
- 4) Brown, H. C.; Randad, R. S.; Bhat, K. S.; Zaidlewicz, M.; Racherla, U. S. Chiral synthesis via organoboranes. 24. *B*-allylbis(2-isocaranyl)borane as a superior reagent for the asymmetric allylboration of aldehyde. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2389-2392.
- 5) Shaort, R. P.; Masamune, S. Asymmetric allylboration with *B*-allyl-2-(trimethylsilyl)borolane. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1892-1894.
- 6) (a) Roush, W. R. Allyl organometallics. In *Comprehensive Organic Synthesis*. Trost, B. M.; Fleming, I. Eds., Pergamon Press: New York, **1991**, pp 1-53; (b) Roush, W. R.; Walts, A. E.; Hoong, L. K. Diastereo- and enantioselective aldehyde addition reactions of 2-allyl-1,3,2-dioxaborolane-4,5-dicarboxylic esters, a useful class of tartrate ester modified allylboronates. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186-8190; (c) Roush, W. R.; Hoong, L. K.; Palmer, M. A. J.; Park, J. C. Asymmetric synthesis using tartrate ester modified allylboronates. 1. Factors influencing stereoselectivity. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4109-4117.
- 7) Denmark, S. E. Asymmetric catalysis with chiral Lewis bases: A new frontier in main group chemistry. *Chimia* **2008**, *62*, 37-40.
- 8) Denmark, S. E.; Coe, D. M.; Pratt, N. E.; Griedel, B. D. Asymmetric allylation of aldehydes with chiral Lewis bases. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161-6163.
- 9) (a) Iseki, K.; Mizuno, S.; Kuroki, Y.; Kobayashi, Y. A chiral formamide: design application to catalytic asymmetric synthesis. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2767-

-
- 2770; (b) Iseki, K.; Mizuno, S.; Kuroki, Y.; Kobayashi, Y. Asymmetric allylation with chiral formamide catalyst. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 977-988.
- 10) Angell, R. M.; Barrett, A. G. M.; Braddock, D. C.; Swallow, S.; Vickery, B. D. Enantioselective synthesis of homoallylic alcohols using (*E*)-2-butenyltrichlorosilane and chiral diamines. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 919-920.
- 11) Shimada, T.; Kina, A.; Ikeda, S.; Hayashi, T. A novel axially chiral 2,2'-bipyridine *N,N'*-dioxide. Its preparation and use for asymmetric allylation of aldehydes with allyl(trichloro)silane as a highly efficient catalyst. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2799-2801.
- 12) Chataigner, I.; Piarulli, U.; Gennari, C. Ureas: new efficient Lewis base catalyst for the allylation of aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3633-3634.
- 13) Furuta, K.; Mouri, M.; Yamamoto, H. Chiral (acyloxy)borane catalyzed asymmetric allylation of aldehydes. *Synlett* **1991**, 561-562.
- 14) Ishihara, K.; Mouri, M.; Gao, Q.; Maruyama, T.; Furuta, K.; Yamamoto, H. Catalytic asymmetric allylation using a chiral (acyloxy)borane complex as a versatile Lewis acid catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11490-11495.
- 15) Aoki, S.; Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. Enantio- and diastereoselective catalysis of addition reaction of allylic silanes and stannanes to glyoxylates by binaphthol-derived titanium complex. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1783-1792.
- 16) Costa, A. L.; Piazza, M. G.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. Probing solute-entrainer interactions in matrix-modified supercritical carbon dioxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7001-7007.
- 17) (a) Keck, G. E.; Geraci, L. S. Catalytic asymmetric allylation (CAA) reactions. II. A new enantioselective allylation procedure. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7827-7828; (b) Keck, G. E.; Tarbet, K. H.; Geraci, L. S. Catalytic asymmetric allylation of aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467-8468.
- 18) (a) Lipshutz, B. H.; James, B.; Vance, S.; Carrico, I. A potentially general intramolecular biaryl coupling approach to optically pure 2,2'-BINOL analogs. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 753-756; (b) Bandin, M.; Casolari, S.; Cozzi, P. G.;

-
- Proni, G.; Schmohel, E.; Spada, G. P.; Tagliavini, E.; Umani-Ronhi, A. Synthesis and characterization of new enantiopure 7,7'-disubstituted 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyls: useful ligands for the asymmetric allylation reaction of aldehydes. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 491-497; (c) Yamago, S.; Furukawa, M.; Azuma, A.; Yoshida, J.-I. Synthesis of optically active dendritic binaphthols and their metal complexes for asymmetric catalysis. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3783-3786; (d) Lii, S.; Maruoka, K. Practical approach for catalytic asymmetric allylation of aldehydes with a chiral bidentate titanium(IV) complex. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1935-1939; (e) Hanawa, H.; Kii, S.; Maruoka, K. New chiral bis-titanium(IV) catalyst with dibenzofuran spacer for catalytic asymmetric allylation of aldehydes and aryl ketones. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 57-60; (f) Hanawa, H.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. Bis(((S)-binaphthoxy) (isopropoxy)titanium)oxide as a μ -oxo-type chiral Lewis acid: Application to catalytic asymmetric allylation of aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1708-1709; (g) Kii, S.; Maruoka, K. Catalytic enantioselective allylation of ketones with novel chiral bis-titanium(IV) catalyst. *Chirality* **2003**, *15*, 68-70; (h) Gauthier, D. R., Jr.; Carreira, E. M. Catalytic, enantioselective addition of allylsilanes to aldehydes: Generation of a novel, reactive Ti^{IV} complex from TiF_4 . *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2363-2365; (i) Bode, J. W.; Gauthier, D. R., Jr.; Carreira, E. M. Facile enantioselective synthesis of a key homoallylic alcohol building block for polyketide synthesis: TiF_4 -BINOL catalyzed allylsilylation with allyl trimethylsilane. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2001**, 2560-2561; (j) Duthaler, R. O.; Hafner, A. Fluorotitanium compounds-novel catalyst for the addition of nucleophiles to aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 43-45.
- 19) Yanagisawa, A.; Nakashima, H.; Ishiba, A.; Yamamoto, H. Catalytic asymmetric allylation of aldehydes using a chiral silver(I) complex. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4723-4724.
- 20) (a) Motoyama, Y.; Narusawa, H.; Nishiyama, H. Modelling of the liquid distribution in a trickle flow packed column based upon X-ray tomography images. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 131-142; (b) Motoyama, Y.;

-
- Okano, M.; Narusawa, H.; Makihara, N.; Aoki, K.; Nishiyama, H. Bis(oxazoliny)phenylrhodium(III) aqua complex: Synthesis, structure, enantioselective allylation of aldehydes, and mechanistic studies. *Organomet. Chem.* **2001**, *20*, 1580-1591.
- 21) (a) Hosomi, A.; Sakata, Y.; Sakurai, H. Chemistry of organosilicons. 194. Highly stereoselective C-allylation of glycopyranosides with allylsilanes catalyzed by silyl triflate or iodosilane. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2383-2386; (b) Hosomi, A.; Sakata, Y.; Sakurai, H. Stereoselective synthesis of 3-(D-glycopyranosyl)propenes by use of allylsilanes. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 223-232.
- 22) Girard, C.; Miramon, M.-L.; de Solminihac, T.; Herscovici, J. 3-C-(6-O-acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-1-propene: a caveat. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 1769-1774.
- 23) (a) Still, W. C.; Schneider, J. A. Chelation-controlled nucleophilic additions. 2. A highly effective system for asymmetric induction in the reaction of organometallics with β -alkoxy aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1035-1038; (b) Reetz, M. T. 1,3-Asymmetric induction in addition reactions of chiral β -alkoxy aldehydes: efficient chelation control *via* Lewis acidic titanium reagents. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4833-4835; (c) Evans, D. A.; Sjogren, E. B. The asymmetric synthesis of β -lactam antibiotics – IV. A formal synthesis of thienamycin. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4961-4964; (d) Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. The total synthesis of the polyether antibiotic X-206. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506-2526; (e) Baldwin, S. W. McIver, J. M. Stereochemistry of the reactions of some “CH₃-“ nucleophiles with 2-(tetrahydrofuran-2'-yl)acetaldehyde. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1937-1940; (f) Ukaji, Y.; Kanda, H.; Yamamoto, K.; Fujisawa, T. 1,3-Asymmetric induction in the reaction of organometallics with β -hydroxy ketones and β -siloxy ketones. *Chem. Lett.* **1990**, 597-600.

-
- 24) Reetz, M. T.; Kessler, K.; Jung, A. Concerning the role of Lewis acids in chelation controlled addition to chiral alkoxy aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 729-732.
- 25) Voir Chapitre 5, section 5.3.
- 26) Keck, G. E.; Krishnamurthy, D.; Grier, M. C. Catalytic asymmetric allylation reactions. 3. Extension to methallylstannane, comparison of procedures, and observation of a nonlinear effect. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6543-6544.
- 27) Faller, J. W.; Sams, D. W. I.; Liu, X. Catalytic asymmetric synthesis of homoallylic alcohols: chiral amplification and chiral poisoning in a titanium/BINOL catalyst system. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1217-1218.
- 28) (a) Corey, E. J.; Rohde, J. J.; Fisher, A.; Azimioara, M. D. A hypothesis for conformational restriction in complexes of formyl compounds with boron Lewis acids. Experimental evidence for formyl CH--O and CH--F hydrogen bonds. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 33-37; (b) Corey, E. J.; Rohde, J. J. The application of the formyl C-H--O hydrogen bond postulate to the understanding of enantioselective reactions involving chiral boron Lewis acids and aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 37-40; (c) Corey, E. J.; Barnes-Seeman, D.; Lee, T. W. The formyl C-H--O hydrogen bond as a key to transition-state organization in enantioselective allylation, aldol and Diels-Alder reactions catalyzed by chiral Lewis acids. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1699-1702.
- 29) Corey, E. J.; Lee, T. W. The formyl C-H...O hydrogen bond as a critical factor in enantioselective Lewis-acid catalyzed reactions of aldehydes. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2001**, 1321-1329.
- 30) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Landa, A.; Gonzalez-Rego, C. M.; Garcia, J. M.; Gonzalez, A.; Odriozola, J. M.; Martin-Pastor, M.; Linden, A. Design and synthesis of a novel class of sugar-peptide hybrids: C-linked glyco β -amino acids through a stereoselective acetate Mannich reaction as the key strategic element. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8637-8643.
- 31) (a) Sullivan, G. R. Chiral lanthanide shift reagent. *Top. Stereochem.* **1978**, *10*, 287-329; (b) Parker, D. NMR determination of enantiomeric purity. *Chem. Rev.*

-
- 1991**, *91*, 1441-1457; (c) Casy, A. F. Chiral discrimination by NMR spectroscopy. *Trends Anal. Chem.* **1993**, *12*, 185-189.
- 32) Axt, M.; Alifantes, J.; Costa, V. E. U. Use of chiral lanthanide shift reagents in the elucidation of NMR signals from enantiomeric mixtures of polycyclic compounds. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 2783-2788.
- 33) Seco, J. M.; Quinoa, E.; Riguera, R. The assignment of absolute configuration by NMR. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-117.
- 34) (a) Dale, J. A.; Mosher, H. S. Nuclear magnetic resonance nonequivalence of diastereomeric esters of α -substituted phenylacetic acids for the determination of stereochemical purity. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3732-3738; (b) Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetic acid, a versatile reagent for the determination of enantiomeric composition of alcohols and amines. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549; (c) Dale, J. A.; Mosher, H. S. Nuclear magnetic resonance enantiomer reagents. Configurational correlations via nuclear magnetic resonance chemical shifts of diastereomeric mandelate, O-methylmandelate, and α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetate (MTPA) esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519; (d) Sullivan, G. R.; Dale, J. A.; Mosher, H. S. Correlation of configuration and fluorine-19 chemical shifts of α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetate derivatives. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2143-2147.
- 35) Kusumi, T.; Ohtani, I. Determination of the absolute configuration of biologically active compounds by the modified Mosher's method. In *The Biology-Chemistry Interface*; Cooper, R.; Snyder, J. K., Eds.; Mercal Dekker: New York, **1999**, pp 103-137.
- 36) Joshi, B. S.; Pelletier, S. W. A cautionary note on the use of commercial (*R*)-MTPA-Cl and (*S*)-MTPA-Cl in determination of absolute configuration by Mosher ester analysis. *Heterocycles* **1999**, *51*, 183-184.
- 37) Krishna, P. R.; Manjuvani, A.; Srinivasulu, G.; Kunwar, A. C. Access to C-branched sugars: Stereoselective synthesis of C3-C5-linked deoxy disaccharide and C-linked deoxy aza disaccharide mimetics via a ring-closing metathesis protocol. *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 417-424.

-
- 38) Sharma, G. V. M.; Begum, A.; Kumar, K. R.; Krishna, P. R.; Prabhakar, A.; Kunwar, A. C. Stereoselective synthesis of C1-C5 and C4-C5 linked deoxy disaccharides via a ring closing metathesis protocol. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4131-4135.
- 39) (a) Chattopadhyay, A. (R)-2,3-O-cyclohexylidene-glyceraldehyde, a versatile intermediate for asymmetric synthesis of homoallyl and homopropargyl alcohols in aqueous medium. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6104-6107; (b) Mukaiyama, T.; Suzuki, K.; Yamada, T.; Tabusa, F. 4-O-Benzyl-2,3-O-isopropylidene-L-threose: a useful building block for stereoselective synthesis of monosaccharides. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 265-276.
- 40) (a) Awad, L.; Demange, R.; Zhu, Y.-H.; Vogel, P. The use of levoglucosenone and isolevoglucosenone as templates for the construction of C-linked disaccharides. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1235-1252; (b) Guerrini, M.; Mussini, P.; Rondinini, S.; Torri, G.; Vismara, E. Electrochemical reduction of halogenosugars on silver: a new approach to C-disaccharide-like mimics. *J. Chem. Soc. Chem., Commun.* **1998**, 1575-1576; (c) Cardona, F.; Valenza, S.; Goti, A.; Brandi, A. Complete stereoselective synthesis of quasi-enantiomeric pseudo imino-C-disaccharides: Parallel kinetic resolution of a racemic *cis*-dihydroxylation *N*-oxide by 1,2-glycals. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1319-1323; (d) Cardona, F.; Valenza, S.; Picasso, S.; Goti, A.; Brandi, A. Straightforward synthesis of (1→2)-linked pseudo aza-C-disaccharides by the novel cycloaddition of enantiopure cyclic nitrones to glycals. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7311-7318.
- 41) (a) Grubbs, R. H.; Chang, S. Recent advances in olefin metathesis and its application in organic synthesis. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4450; (b) Fürstner, A. Olefin metathesis and beyond. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043; (c) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. The development of L2X2Ru:CHR olefin metathesis catalyst: An organometallic success story. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29.
- 42) (a) Fürstner, A.; Langemann, K. Total syntheses of (+)-ricinelaidic acid lactone and of (-)-gloeosporone based on transition-metal-catalyzed C-C bond formations. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130-9136; (b) Mehta, G.; Shinde, H. M.

-
- Enantioselective synthesis of epi-(+)-Sch 642305: observation of an interesting diastereoselection during RCM. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6633-6636.
- 43) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. Synthesis and activity of a new generation of ruthenium-based olefin metathesis catalyst coordinated with 1,3-dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene ligands. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.
- 44) Pour une utilisation du catalyseur de Grubbs pour une synthèse des déoxyhexoses, voir: Andreana, P. R.; McLellan, J. S.; Chen, Y.; Wang, P. G. Synthesis of 2,6-dideoxysugars via ring-closing olefinic metathesis. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3875-3878.
- 45) (a) Stauffer, C. S.; Datta, A. Synthetic studies on amipurimycin: Total synthesis of a thymine nucleoside analogue. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4166-4174; (b) Figueroa, R.; Hsung, R. P.; Guevarra, C. C. An enantioselective total synthesis of (+)-aigialospirol. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4857-4859; (c) Khalaf, J. K.; Datta, A. Stereoselective route to the ezoaminuroic acid core of the ezomycins. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6937-6940; (d) Yu, X. M.; Han, H.; Blagg, B. S. J. Synthesis of mono- and dihydroxylated furanoses, pyranoses, and an oxepanose for the preparation of natural product analogue libraries. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5599-5605; (e) Bhaket, P.; Stauffer, C. S.; Datta, A. Complex peptidyl nucleoside antibiotics: Efficient syntheses of the glycosyl nucleoside amino acid cores. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8594-8601; (f) Ghosh, A. K.; Kim, J.-H. An enantioselective synthesis of the C1-C9 segment of antitumor macrolide peloruside A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3967-3969.
- 46) Bock, K.; Pedersen, C. A study of ¹³C coupling constants in hexopyranoses. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1974**, *3*, 293-297.
- 47) Armstrong, R. W.; Sutherland, D. P. Strategies for the synthesis of C-disaccharides containing D and L sugars. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7743-7746.
- 48) Lemieux, R. U.; Pavia, A. A.; Martin, J. C.; Watanabe, K. A. Solvation effects on conformational equilibria. Studies related to the conformational properties of 2-methoxytetrahydropyran and related methyl glycopyranosides. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 4427-4439.

-
- 49) (a) Chu, C. K.; El-Kabbani, F. M.; Thompson, B. B. Determination of the anomeric configuration of C-nucleosides by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **1984**, *3*, 1-31; (b) Shao, H.; Wang, Z.; Lacroix, E.; Wu, S.-H.; Jennings, H. J.; Zou, W. Novel zinc(II)-mediated epimerization of 2'-carbonylalkyl- α -C-glycopyranosides to their beta-anomers. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2130-2131.
- 50) (a) Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H. Studies with trialkylsilyltriflates: new syntheses and applications. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455-3458; (b) Reddy, K. K.; Saady, M.; Falck, J. R. Intracellular mediators: Synthesis of L- α -phosphatidyl-D-*myo*-inositol 3,4,5-trisphosphate and glyceryl ether analogs. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3385-3390; (c) Danishefsky, S.; Phillips, G.; Ciufolini, M. A fully synthetic route to the papulacandins. Stereospecific spiroacetalization of a C-1-arylated methyl glycoside. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 317-327.
- 51) (a) Falck, J. R.; Krishna, U. M.; Capdevila, J. H. A synthesis of L- α -phosphatidyl-D-*myo*-inositol 4,5-bisphosphate (4,5-PIP₂) and glyceryl lipid analogs. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8771-8774; (b) Kumamoto, T.; Kitani, Y.; Tschiya, H.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Ishikawa, T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5189-5199.
- 52) Comins, D. L.; Dehghani, A. Pyridine-derived triflating reagents: An improved preparation of vinyl triflates from metallo enolates. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299-6302.
- 53) Smith III, A. B.; Fox, R. J.; Vanecko, J. A. (+)-Sorangicin A synthetic studies. Construction of the C(1-15) and C(16-29) subtargets. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3099-3102.
- 54) (a) Fleet, G. W. J.; Karpus, A.; Dwek, R. A.; Fellows, L. E.; Tyms, A. S.; Petursson, S.; Namgoog, S. K.; Ramsden, N. G.; Rademacher, T. W. Inhibition of HIV replication by amino-sugar derivatives. *FEBS Lett.* **1988**, *237*, 128-132; (b) Winchester, B.; Fleet, G. W. J. Amino-sugar glycosidase inhibitors: versatile tools for glycobiochemist. *Glycobiology* **1992**, *2*, 199-210; (c) Elbein, A. D. Inhibitors of the biosynthesis and processing of N-linked oligosaccharide chains. *Annu. Rev. Biochem.* **1987**, *56*, 497-534.

-
- 55) (a) Sinnott, M. L. Catalytic mechanism of enzymic glycosyl transfer. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171-1202; (b) Liu, P. S. Total synthesis of 2,6-dideoxy-2,6-imino-7-*O*- β -D-glucopyranosyl-D-glycero-L-gulo-heptitol hydrochloride: A potent inhibitor of α -glucosidases. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4717-4721.
- 56) (a) Karpas, A.; Fleet, G. W. J.; Dwek, R. A.; Petursson, S.; Namgoog, S. K.; Ramsden, N. G.; Jacob, G. S.; Rademacher, T. W. Aminosugar derivatives as potential anti-human immunodeficiency virus agents. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1988**, *85*, 9229-9233; (b) Gruters, R. A.; Neefjes, J. J.; Tersmette, M.; de Goede, R. E.; Tulp, A.; Huisman, H. G.; Miedema, F.; Ploegh, H. L. Interference with HIV-induced syncytium formation and viral infectivity by inhibitors of trimming glucosidase. *Nature* **1987**, *330*, 74; (c) Walker, B. D.; Kowalski, M.; Goh, W. C.; Kozarsky, K.; Krieger, M.; Rosen, C.; Rohrschneider, L.; Haseltine, W. A.; Sodroski, J. Inhibition of human immunodeficiency virus syncytium formation and virus replication by castanospermine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1987**, *84*, 8120-8124.
- 57) (a) Humphries, M. J.; Matsumoto, K.; White, S. L.; Olden, K. Inhibition of experimental metastasis by castanospermine in mice: blockage of two distinct stages of tumor colonization by oligosaccharide processing inhibitors. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 5215-5222; (b) Spearman, M. A.; Jamieson, J. C.; Wright, J. A. Studies on the effect of glycoprotein processing inhibitors on fusion of L6 myoblast cell lines. *Exp. Cell. Res.* **1987**, *168*, 116-126.
- 58) (a) Truscheit, E.; Frommer, W.; Junge, B.; Müller, L.; Schmidt, D. D.; Wingender, W. Chemistry and biochemistry of microbial α -glucosidase inhibitors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 744-761; (b) Horii, S.; Fukase, H.; Matsuo, T.; Kameda, Y.; Asano, N.; Matsui, K. Synthesis and α -D-glucosidase inhibitory activity of *N*-substituted valioline derivatives as potential oral antidiabetic agents. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1038-1046.
- 59) Kumara Swamy, K. C.; Bhuvan Kumar, N. N.; Balaraman, E.; Pavan Kumar, K. V. P. Mitsunobu and related reactions: Advances and applications. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2651.

-
- 60) L'azoture **3.47** a aussi été préparé à partir de **3.6** *via* un intermédiaire tosylate, suivie d'un déplacement nucléophile de type S_N2. Le produit obtenu est semblable au dérivé **3.47**. Les rendements de ces réactions n'ont pas été déterminés et l'intermédiaire tosylate n'a pas été caractérisé, puisque la réaction a été réalisée sur une petite échelle.
- 61) Sharma, G. V. M.; Pendem, N.; Reddy, K. R.; Krishna, P. R.; Narsimulu, K.; Kunwar, A. C. The stereoselective synthesis of C-linked 4'-deoxy aza-disaccharides from C-linked carbo-β-amino acids. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8807-8810.
- 62) (a) Marshall, J. A.; Luke, G. P. Diastereoselective additions of enantioenriched (γ-alkoxyallyl)stannanes to α-alkoxy aldehyde: A synthetic route to carbohydrate. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 483-485; (b) Reetz, M. T. Chelation or non-chelation control in addition reactions of chiral α- and β-alkoxy carbonyl compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 556-569.

Chapitre 4. Préparation de 3-*C*-mannopyrannosyl coumarines et d'inhibiteurs de la PA-IL

4.1. Introduction et objectifs

La préparation de glycomimétiques où le lien entre l'unité saccharidique et l'aglycone est constitué de un ou des carbone(s) a été largement étudiée en glycobiologie. Dans les cas où ces aglycones possèdent une activité biologique, ces derniers deviennent de bons candidats thérapeutiques à base de glucides.¹ Dans le même ordre d'idée, l'introduction de fragments glucidiques sur de petites molécules biologiquement actives permettrait d'améliorer le profil pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique sans en altérer l'activité ou la sélectivité. De plus, ces *C*-glycoconjugués forment une nouvelle classe de composés stables ayant des propriétés biologiques modifiées et/ou inattendues en raison de l'impact moléculaire que génère l'introduction de l'unité glucide.² Ce chapitre, dont le contenu diffèrera des précédents, présentera des préparations de 3-*C*-mannopyrannosyl coumarines et d'inhibiteurs stables de la PA-IL. L'étape-clé de ces synthèses consiste en l'utilisation du couplage de Heck. En effet, cette catalyse permet la formation de 3-*C*-mannopyrannosyl coumarines et de dérivés *C*-galactopyrannosyls qui sont des inhibiteurs de la PA-IL (Figure 4.1). Du point de vue stratégique, un allyle *C*-glycoside sera utilisé comme point de départ pour leurs synthèses. Une unité mannoside sera employée pour la préparation de dérivés coumarines puisque le dérivé allyle α -*C*-mannopyrannoside a préalablement fait l'objet de l'étude décrite dans le Chapitre 3, en plus de représenter des ligands potentiels pour l'inhibition de l'adhésion de *E. coli* aux cellules humaines.³ En revanche, l'unité saccharidique utilisée pour la synthèse d'inhibiteurs de la PA-IL sera le galactose, puisque celle-ci possède un domaine de reconnaissance spécifique pour les dérivés galactoside.

Dans un premier temps, la création de molécules constituées d'une unité coumarine unie à un fragment glucide *via* des liens C-C pourrait générer des glycoconjugués stables ayant possiblement des activités biologiques intéressantes.

D'abord, une introduction sur les coumarines sera présentée, suivie des exemples choisis de la littérature présentant la synthèse de *C*-glycosyl coumarines. Il s'en suivra notre préparation d'une variété de 3-*C*-mannopyrannosyl coumarines. Dans un deuxième temps, une introduction à la lectine PA-IL sera exposée, suivie de la synthèse d'inhibiteurs connus pour cette lectine, et les préparations de nos inhibiteurs stables seront présentées, en faisant appel au couplage de Heck comme étape-clé. Ainsi, différents *C*-galactosyl cinnamates de méthyle ont pu être générés et fonctionnalisés afin d'être évalués par test ELLA et ITC avec la lectine PA-IL. De plus, les *C*-galactosyl cinnamates de méthyle seront des précurseurs pour la préparation de dendrimères. L'élaboration des dendrimères galactosylés a été réalisée par un collègue de laboratoire et ne sera donc pas présentée dans cette thèse. Finalement, une modélisation moléculaire du meilleur inhibiteur monovalent sera proposée afin de rationaliser les études biologiques. Mais d'abord, une brève introduction sur le couplage de Heck (l'étape-clé) sera présentée.

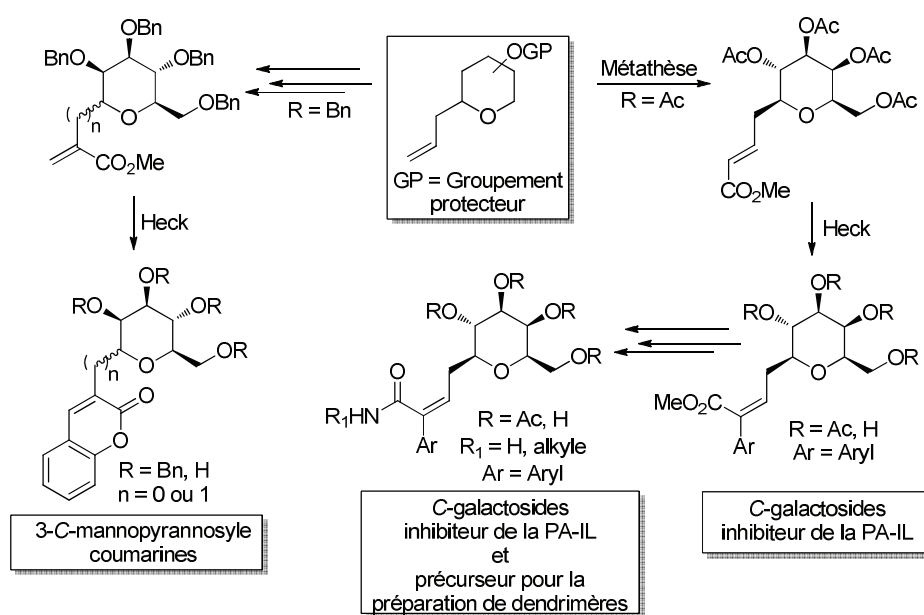


Figure 4.1. Stratégie générale pour la préparation de 3-*C*-mannopyrannosyl coumarines et d'inhibiteurs de la PA-IL

4.2. Le couplage de Heck

Plusieurs avantages rendent les couplages au palladium utiles et versatiles en synthèse organique. Par exemple, ils offrent un grand éventail de possibilités pour la formation de liens C-C.⁴ De plus, l'utilisation de ces derniers est tolérante envers différents groupements fonctionnels (ester, hydroxyle...) sans la nécessité d'étapes de protection supplémentaires. Parmi toutes les transformations catalysées par le palladium, la réaction de Heck, aussi appelée Mizoroki-Heck, est probablement l'une des plus populaires puisqu'un large éventail de revues en décrit différents aspects.⁵ Le terme Heck réfère aux réactions d'arylation ou d'alcénylation catalytiques d'une oléfine. Ces dernières ont été découvertes sensiblement au même moment, mais indépendamment l'une de l'autre par les groupes de Mizoroki⁶ et Heck.⁷ Cette réaction représente une façon simple d'obtenir des oléfines substituées, des diènes ou encore d'autres composés insaturés. De plus, l'utilisation de la réaction de Heck en catalyse asymétrique est de plus en plus populaire.⁸ Le mécanisme général de la réaction de Heck a été accepté depuis plusieurs années, mais des revues récentes présentent des subtilités dans le mécanisme de cette réaction.^{5, 9} Ainsi, du point de vue mécanistique, trois étapes principales suivent la préactivation (entrée du Pd(0) dans le cycle catalytique):¹⁰ *i*) addition oxydative; *ii*) insertion migratoire et *iii*) élimination réductrice.¹¹ Dans le contexte de notre travail, il est intéressant de constater que parmi les multiples applications, la réaction de Heck a été utilisée pour la préparation de glycomimétiques stables¹² tels que les aryles C-glycosides.¹³

4.3. Les C-glycosyl coumarines

4.3.1. Introduction aux coumarines

La coumarine (1-benzopyrann-2-one ou 2*H*-chromènone) est une molécule faisant partie de la grande famille des composés phénoliques.¹⁴ Cette famille est largement distribuée dans le règne végétal et son implication en chimie médicinale est non négligeable.¹⁵ En effet, plusieurs activités biologiques ont été attribuées aux coumarines.

Parmi celles-ci, on dénote des activités antivirales, anticancéreuses, antimicrobiennes, antiinflammatoires, antioxydantes et anticoagulantes.¹⁶ Le grand nombre de revues de la littérature traitant de cette famille de molécules reflète leur importance en termes d'abondance et d'activité biologique.^{15, 16, 17} Mentionnons que les glycosyl coumarines (glucides couplés à différentes positions sur un noyau coumarine) possèdent également des activités biologiques intéressantes. En effet, ces composés ont démontré des propriétés antibactériennes (inhibiteurs de la gyrase B),¹⁸ anticoagulantes,¹⁹ anticancéreuses²⁰ et peuvent être utilisées en tant que sondes fluorescentes lors de l'étude des oligomères d'ADN.²¹ Les C-glycosyl coumarines naturelles sont quant à elles plus rares²² et on ne leur attribue que peu d'activités biologiques. C'est pourquoi la création d'une coumarine liée à une unité saccharidique *via* des liens C-C permettrait la synthèse de nouveaux agents thérapeutiques potentiels stables. Les méthodes de synthèse classiques des coumarines sont indiquées à la Figure 4.2. Trois des méthodes présentées dans cette figure débutent à partir de dérivés 2-hydroxybenzaldéhyde. Premièrement, la condensation d'un malonate de diméthyle avec un aldéhyde permet de générer le composé α,β -insaturé correspondant (réaction connue sous le nom de réaction de Knoevenagel).²³ Par contre, dans le cas d'une réaction de Wittig, la création de l'alcène s'effectue à partir d'un ylure de phosphore.²⁴ Par la suite, une cyclisation permet dans les deux cas de générer le squelette coumarine. De plus, une condensation aldolique intramoléculaire sur la 2-hydroxybenzaldéhyde préalablement acétylée permet d'obtenir directement la coumarine (réaction de Perkin).²⁵ Une autre synthèse efficace de coumarine consiste en la condensation d'un β -cétoester avec un phénol, catalysée par un acide. Cette réaction, nommée réaction de Pechmann, génère rapidement des coumarines substituées en positions 3 et 4.²⁶ Dans le même ordre d'idées, la formation de ce type de substitution peut également être accessible *via* la réaction Kostanecki-Robinson, qui procède suivant une acylation d'une *o*-hydroxycétone. Comme précédemment, la cyclisation s'effectue dans des conditions basiques standards.²⁷ Aussi, la condensation d'une *ortho*-hydroxycétone avec un organozinc dérivé d'un ester α -halogéné permet de générer un intermédiaire β -hydroxyester (réaction de Reformatsky). Dans les conditions appropriées de lactonisation, la formation de la coumarine est formée.²⁸ Finalement, la métathèse de fermeture de cycle représente une méthode catalytique récente pour la

création de coumarines. Le catalyseur de Grubbs de deuxième génération (**3.28**) s'est avéré très efficace pour ce type de cyclisation.²⁹

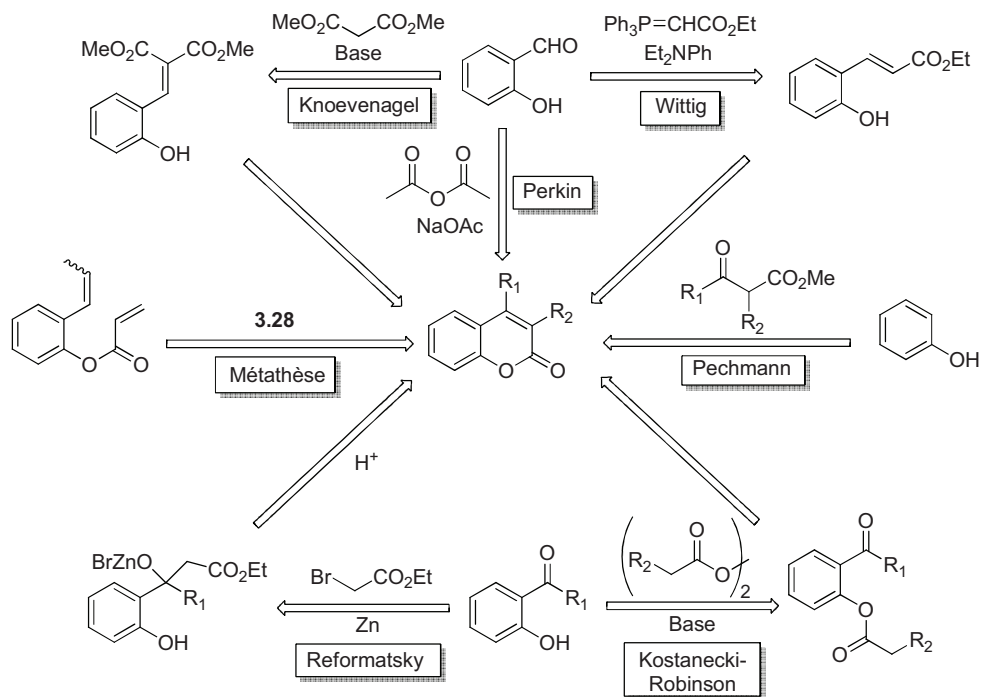


Figure 4.2. Méthodes généralement utilisées pour l'élaboration des coumarines²³⁻²⁹

Peu de procédures permettent la formation de coumarines en présence de groupements fonctionnels sensibles. C'est pourquoi la mise au point d'une méthodologie catalytique est désirable. Les synthèses utilisant le palladium comme système catalytique sont présentées dans le Schéma 4.3. D'abord, le groupe de Trost a traité des alkynoates avec des phénols riches en électrons, en présence de $\text{Pd}(0)$ comme pré-catalyseur pour la génération de coumarines. Généralement, les rendements excèdent les 85% et plusieurs coumarines naturelles ont été synthétisées lors de cette étude, telles l'ayapine, l'herniarine, la xanthoxylétine et l'alloxanthoxylétine.³⁰ Le groupe de Catellani a également préparé le squelette coumarine en utilisant une réaction catalysée au palladium. Pour ce faire, un *o*-iodophényl-3-buténoate a isomérisé en dérivé 2-buténoate pour ensuite cycliser, générant ainsi le 4-méthylcoumarine dans de très bons rendements.³¹ De son côté, le groupe de Larock a fait réagir des *o*-iodophénols avec des alcynes terminaux sous pression de dioxyde de carbone, en présence de pyridine et de

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Cette annélation carbonylative a permis l'isolation de la coumarine correspondante dans un faible rendement de 23%. Ce premier exemple de l'utilisation d'une réaction carbonylative catalysée par le palladium pour la préparation de coumarines a également permis l'isolation de dérivés 2-quinolones.³² Les deux prochains exemples sont similaires et utilisent une réaction de Heck comme étape-clé. Le groupe de Cacchi³³ a fait une réaction de Heck entre un dérivé hydroxycinnamate et un halogénure d'aryle, tandis que le groupe d'Ulgheri³⁴ a réalisé ce même couplage, mais cette fois-ci entre un dérivé *trans*-cinnamate et le 2-bromo-4-méthylphénol. Dans ces deux cas, une cyclisation intramoléculaire s'est effectuée après le couplage au palladium, dans les conditions réactionnelles. La fiabilité de ce couplage a été confirmée par la préparation à grande échelle de la (*S*)-toltérodine par le groupe d'Ulgheri.³⁴ Ce dernier groupe de recherche a également fait la première démonstration d'un couplage de Heck entre un ester insaturé et un *o*-halogénophénol.

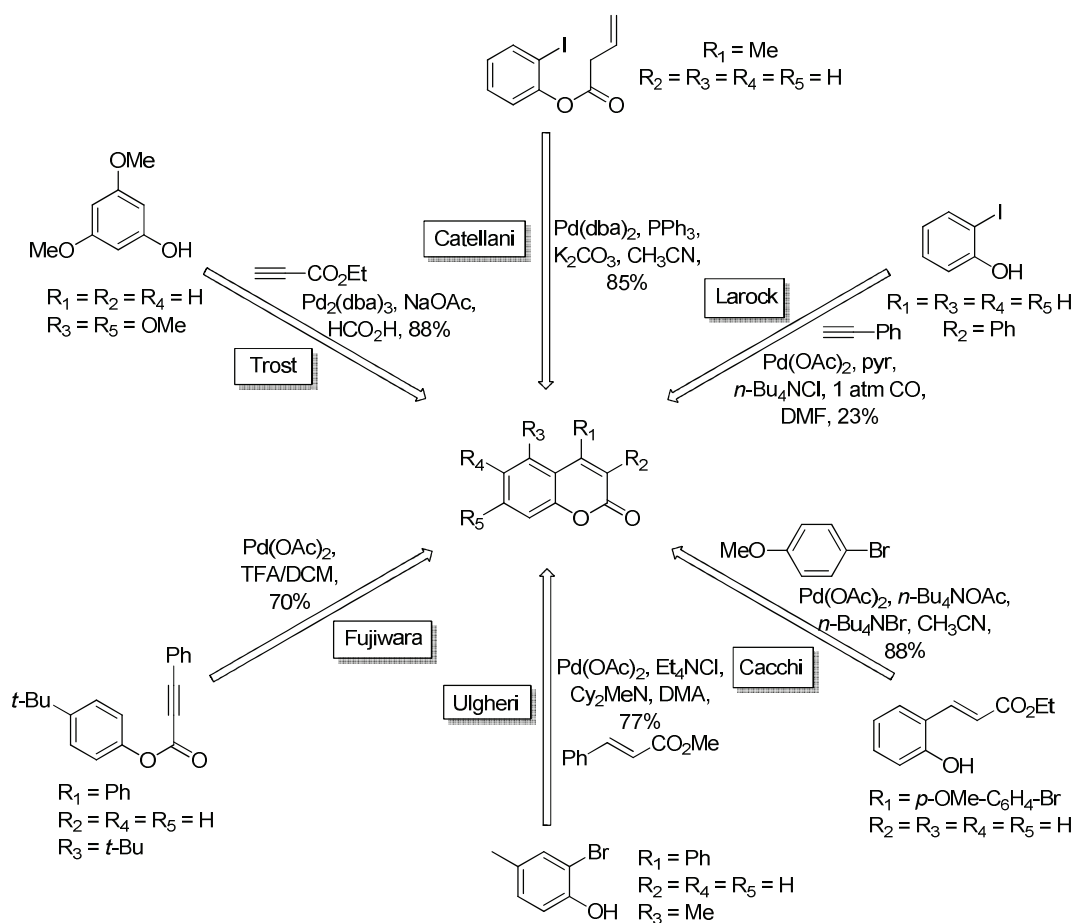


Figure 4.3. Préparation de coumarines *via* une catalyse au palladium³⁰⁻³⁵

Finalement, le dernier exemple choisi de la littérature a été réalisé par le groupe de Fujiwara et consiste en l'hydroarylation intramoléculaire d'une triple liaison.³⁵ En effet, différents alkynoates d'aryles ont réagi avec une quantité catalytique de Pd(OAc)₂ pour générer la coumarine substituée correspondante. Les principaux avantages de cette méthode consistent en une faible température réactionnelle (25 °C) en plus des bons rendements obtenus (environ 70%).

Pour conclure, les coumarines ont diverses activités biologiques et les méthodes de synthèse sont nombreuses. La préparation des coumarines *via* une catalyse au palladium a été abordée plus en détail puisqu'elle représente une méthode de synthèse efficace intéressante considérant la douceur des conditions réactionnelles et les rendements générés. Plusieurs exemples décrits dans cette section résultent de travaux récents, démontrant l'urgence de mettre en lumière des méthodes efficaces pour construire les squelettes coumarines.

4.3.2. Exemples choisis de la littérature décrivant la préparation des C-glycopyrannosyl coumarines

La première synthèse de C-glycosyl coumarines a été réalisée en 1995 par le groupe de Schmidt.^{24a} La synthèse débute avec le dérivé trichloroacétimide **4.1** (glycosyle donneur), qui a été transformé en C-arylglucosyle **4.2** en présence de 3,5-diméthoxyphénol et de TMSOTf, dans un rendement de 63% (Schéma 4.1). La formylation de l'aglycone a donné le dérivé aldéhyde **4.3** dans un rendement de 66% tandis que l'oléfination de Wittig a généré le dérivé acrylate **4.4** dans un rendement de 67%. Finalement, la cyclisation intramoléculaire a été effectuée en chauffant à 175 °C pendant 18 h, donnant accès à la C-glucopyrannosyl coumarine **4.5** dans un rendement de 67%.

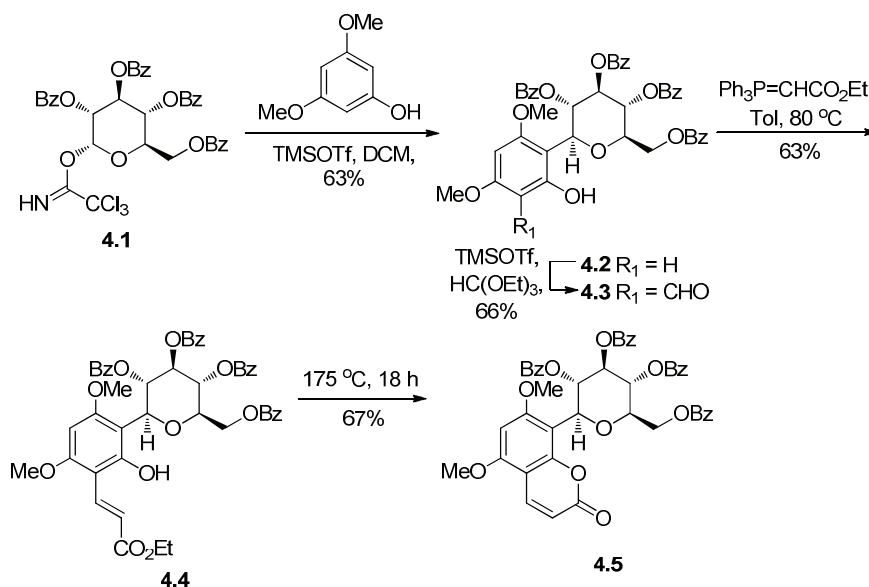


Schéma 4.1. Première préparation de la *C*-glycopyrannosyl coumarine **4.5** par le groupe de Schmidt^{24a}

Depuis cette première préparation d'une *C*-glycopyrannosyl coumarine par l'équipe de Schmidt, plusieurs groupes ont rapporté la préparation de *C*-arylcoumarine glycopyrannosyles³⁶ (molécule où le groupement aryle de la coumarine est directement lié en position anomérique de l'unité glucide). Par contre, très peu d'exemples présentant un glucide lié à la position 3 ou 4 de la coumarine ont été rapportés. Dans un premier temps, le groupe de Dhavale a préparé une 4-*C*-glycosyl coumarine liée à la position 5 de l'unité glycosidique (Schéma 4.2).^{23a} Le dérivé glucidique β -cétoster **4.6** a été soumis aux conditions de Knoevenagel en présence du 2-hydroxybenzaldéhyde, donnant directement la *C*-glycosyl coumarine **4.7** dans un rendement de 65%. La réduction du groupement cétone du composé **4.7** a mené à l'alcool correspondant dans un rendement de 78%. Finalement, l'hydrolyse de l'acétonide a formé la 4-*C*-glucopyrannosyl coumarine **4.9**. Cet exemple constitue le seul à présenter une liaison entre une coumarine et la position-5 d'un glucide.

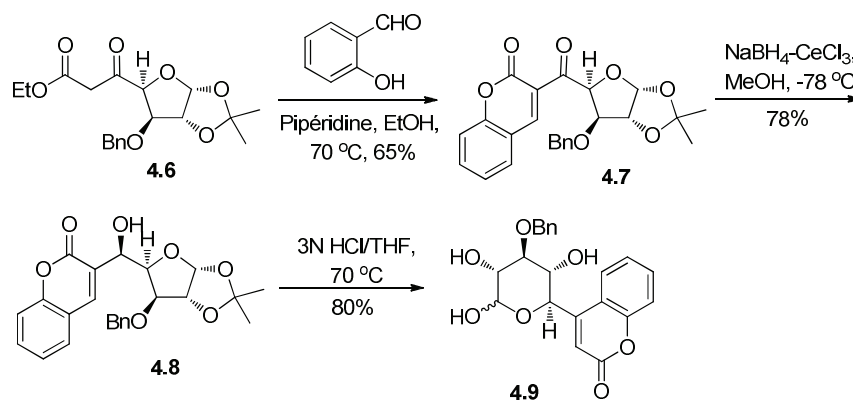


Schéma 4.2. Préparation de la C-glucopyrannosyl coumarine **4.9** par le groupe de Dhavale^{23a}

Le dernier exemple choisi de la littérature a été réalisé par le groupe de Roy³⁷ et ces travaux sont basés sur les travaux de recherche de l'équipe du groupe d'Ulgheri.³⁴ Ces synthèses ont été réalisées dans le cadre de ma maîtrise, en collaboration avec d'autres membres du groupe et ne seront donc pas présentées en détails dans cette thèse. Il est important de noter que les résultats présentés dans la prochaine section sont cependant une extension de ces travaux antérieurs. Le dérivé allyle α -C-galactopyrannoside **4.10** a été mis en présence d'acrylate de méthyle et du catalyseur de Grubbs de deuxième génération (**3.28**) pour générer le dérivé acrylate **4.11**, dans un rendement de 68% (Schéma 4.3).

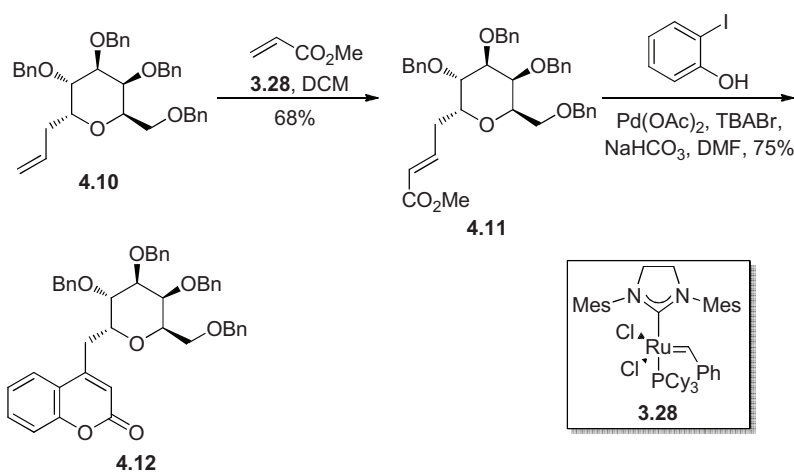


Schéma 4.3. Préparation de la 4-C-galactosyl coumarine **4.12** par le groupe de Roy³⁷

Une réaction de Heck catalysée par le Pd(OAc)₂ en présence d'iodophénol a directement donné la coumarine **4.12** dans un rendement de 75%. En effet, suite à la réaction de Heck, une cyclisation intramoléculaire s'effectue dans le brut réactionnel pour former la 4-*C*-galactopyrannosyl coumarine correspondante. Cet exemple représente la première préparation d'une coumarine liée en position anomérique d'une unité galactose, utilisant seulement deux étapes de catalyse à partir du composé **4.10**.

Les méthodes de préparation des *C*-glycosyl coumarines sont limitées et cette section a mis l'accent sur trois de celles-ci. La prochaine section portera sur une nouvelle préparation de 3-*C*-mannopyrannosyl coumarines.

4.3.3. Préparation de 3-*C*-mannopyrannosyl coumarines

Le groupe de Roy a fait la préparation de 4-*C*-glycosyl coumarines (section 4.3.2)³⁷ et la synthèse de 3-*C*-glycosyl coumarines a été envisagée suivant une étape-clé similaire. La préparation de 3-*C*-glycosyl coumarine n'est pas documentée et il s'agirait donc d'une voie de synthèse originale. La formation d'un dérivé ester insaturé est requise. La synthèse a été initiée à partir de l'aldéhyde **3.5** (décrit dans le Chapitre 3, section 3.3), qui a été soumis aux conditions d' α -méthylénation organocatalytique en utilisant le formaldéhyde et la pyrrolidine (Schéma 4.4).³⁸ Un mélange épimérique d'aldéhyde insaturé α **4.13** et β **4.14** (1:1) a été isolé dans un rendement de 69%. Afin de préparer sélectivement les aldéhydes insaturés, nous avons d'abord tenté une anomérisation organocatalytique assistée par les micro-ondes.³⁹ Ainsi, la L-proline et une irradiation par les micro-ondes ont permis de transformer le dérivé aldéhyde **3.5** en son anomère β correspondant **4.15**, dans un rendement de 85%. Cet anomère β a facilement été transformé en aldéhyde insaturé **4.14** dans les mêmes conditions d' α -méthylénation que précédemment (71%).

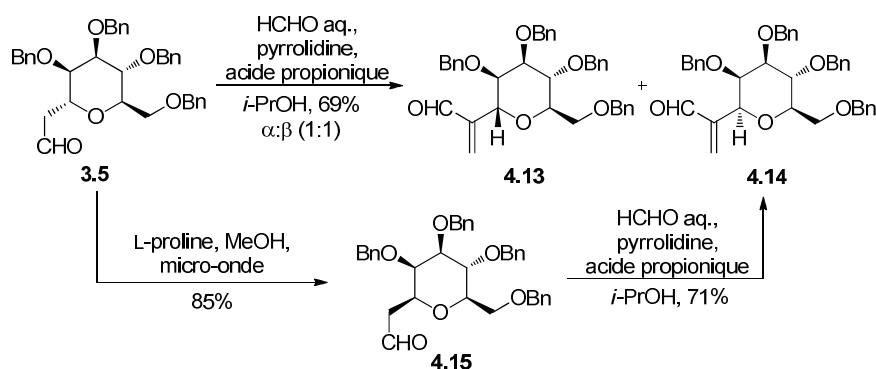
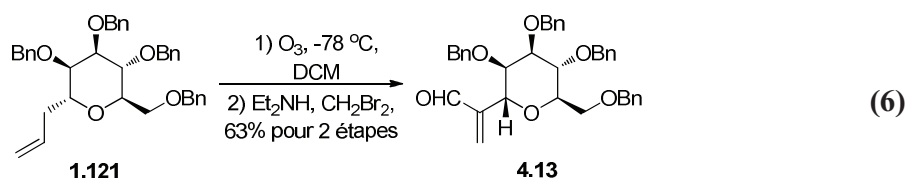


Schéma 4.4. Préparation des dérivés aldéhydes insaturés

Par la suite, le dérivé aldéhyde insaturé **4.13** a été préparé sélectivement en faisant appel à une méthode développée par le groupe de Hon.⁴⁰ En effet, l'ozonide dérivant de l'ozonolyse du composé **1.121** a directement été traité avec un mélange préalablement chauffé de dibromométhane et de diméthylamine (éq 6). Ce procédé a permis l'isolation du dérivé aldéhyde insaturé de configuration α **4.13** dans un rendement de 63 % pour deux étapes. À notre connaissance, il s'agit de la première réaction d' α -méthylation d'un dérivé glucidique en position anomérique, permettant la synthèse de dérivés β -C-mannopyrannosyles.⁴¹



La configuration β du dérivé **4.14** a été confirmée à l'aide d'expériences NOE (Figure 4.4). Ainsi, en irradiant le proton anomérique: les protons H-2 (1.7%), H-3 (4.7%), H-5 (10.2%) et le proton aldéhydique (1.1%) ont montré de fortes interactions. D'un autre côté, toutes ces interactions sont absentes pour l'anomère α . Mentionnons que l'utilisation de cette technique pour la détermination des configurations anomériques des C-glycosides est bien documentée.⁴²

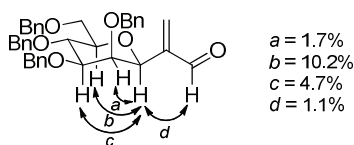


Figure 4.4. Conformation ${}^4C_1(D)$ du dérivé aldéhyde insaturé **4.14** et confirmation de la configuration anomérique *via* la détection de certains effets de NOE

Avec un accès sélectif à deux aldéhydes insaturés mannosylés, notre attention s'est tournée vers leur oxydation en esters insaturés correspondants, en plus de la préparation de 3-*C*-mannopyrannosyl coumarines. Premièrement, le dérivé aldéhyde **4.13** a été oxydé en acide carboxylique dans des conditions douces et ce dernier a directement été transformé en ester méthylique correspondant **4.16** dans un rendement de 78% pour deux étapes (Schéma 4.5).⁴³ La prochaine étape a impliqué un couplage de Heck sur le dérivé acrylate de méthyle, utilisant les mêmes conditions optimisées que précédemment ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10% mol), NaHCO_3 (3 équivalents), *n*- Bu_4NBr (1 équivalent), DMF (0.16 M), 85 °C, 30 h).³⁷ Le composé **4.16** a été couplé avec le 2-iodophénol et deux produits ont été obtenus dans un rendement de 77%, soient le dérivé cinnamate **4.17** et la coumarine **4.18**, dans un rapport de 1:5, respectivement. Toutes les modifications des conditions réactionnelles (temps, température, équivalent des réactifs) pour l'isolation sélective de la coumarine **4.18** ont résulté en une diminution du rendement. Le mannopyrannosyl cinnamate de méthyle **4.17** correspond au produit de la réaction de Heck et dans les conditions réactionnelles basiques, la double liaison s'isomérisse, permettant ainsi la cyclisation afin de générer la coumarine **4.18**. L'épimérisation du complexe σ -palladium a aussi été proposé comme mécanisme réactionnel de ce type de transformation.⁴⁴ De plus, la conversion du dérivé cinnamate de méthyle **4.17** en coumarine correspondante peut être effectuée dans d'autres conditions basiques (méthoxyde de sodium dans le méthanol dans un rendement de 83%). L'attribution de la stéréochimie de la double liaison du dérivé **4.17** s'appuie sur les précédents de la littérature.³⁷

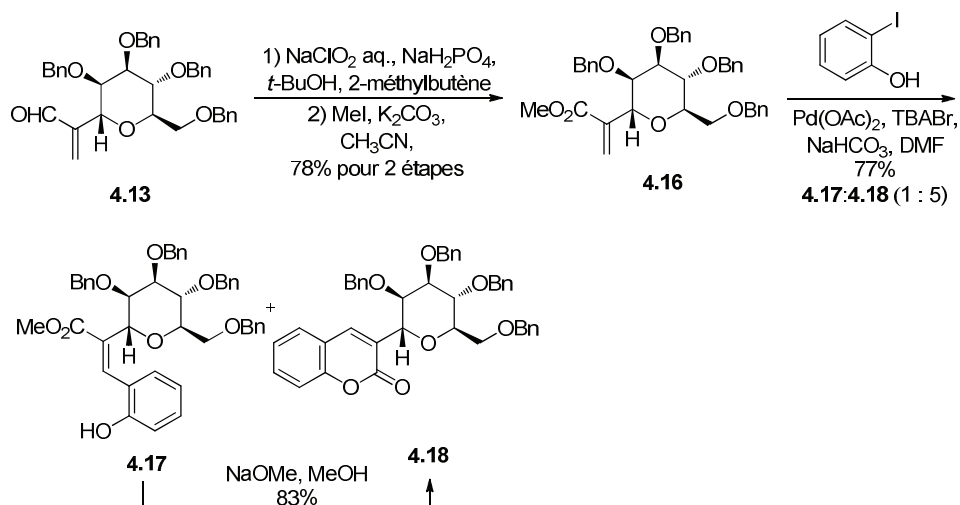


Schéma 4.5. Préparation de la α -3-*C*-mannopyrannosyl coumarine **4.18**

Similairement, la synthèse d'une β -3-*C*-mannopyrannosyl coumarine débutant à partir du β -aldéhyde insaturé **4.14** a été réalisée suivant la méthode décrite dans le Schéma 4.6.

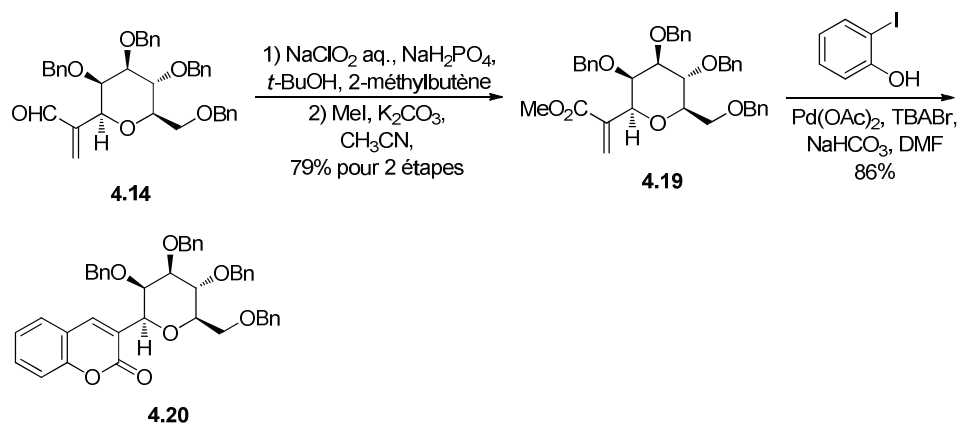


Schéma 4.6. Préparation de la β -3-*C*-mannopyrannosyl coumarine **4.20**

Le dérivé ester **4.19**, qui a été isolé dans un rendement de 79% pour deux étapes, a été soumis aux conditions de Heck. À notre surprise, uniquement la β -3-*C*-mannopyrannosyl coumarine **4.20** a été isolée dans un rendement de 86%. Les raisons pour lesquelles l'intermédiaire mannopyrannosyl cinnamate de méthyle a été convertie en dérivé coumarine restent obscures. On peut néanmoins supposer que dans ces conditions

de réaction, l'isomérisation de la double liaison du cinnamate mannosylé est favorisée lorsque l'aglycone se situe en position β , permettant de ce fait la formation directe de la β -3-C-mannopyrannosyl coumarine **4.20**.

Par la suite, une stratégie synthétique semblable a été utilisée pour la préparation d'un homologue allongé. La synthèse débute avec le dérivé aldéhyde **3.22** (Chapitre 3, section 3.5) qui a réagi dans les conditions d' α -méthylation décrites précédemment (Schéma 4.4), générant l'aldéhyde insaturé **4.21** dans un rendement de 69% (Schéma 4.7).

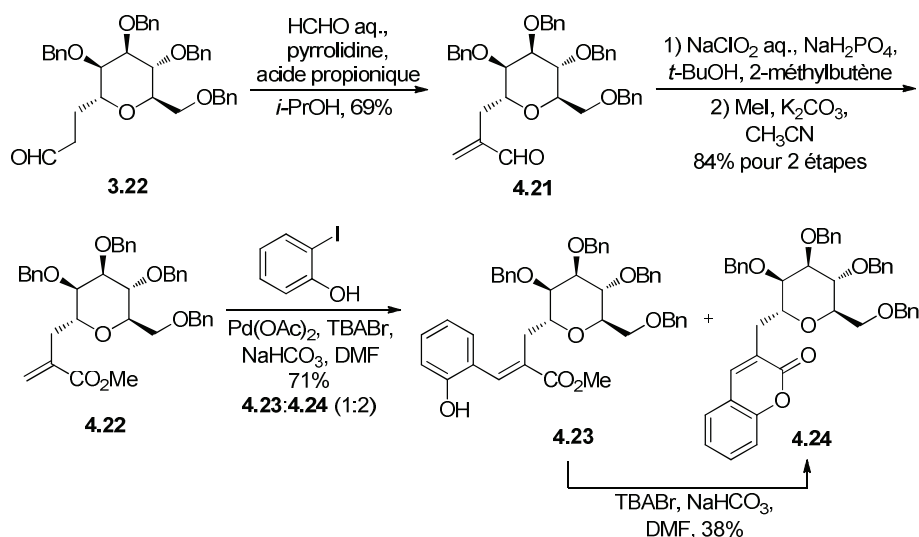
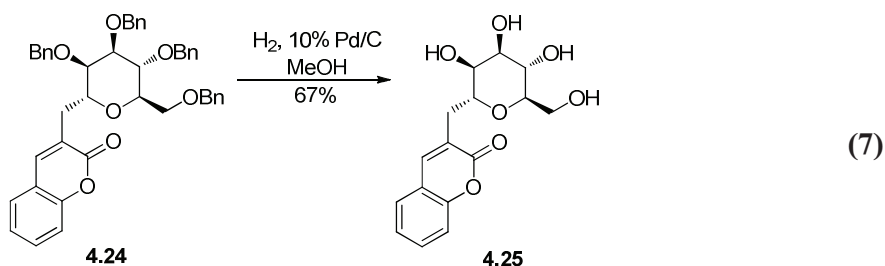


Schéma 4.7. Préparation de l'homologue α -3-C-mannopyrannosyl coumarine **4.24**

L'oxydation de l'aldéhyde en acide carboxylique a été suivie par la formation de l'ester de méthyle correspondant dans un rendement de 84% pour deux étapes. Le précurseur de la réaction de Heck **4.22** a été soumis aux conditions de catalyse par le palladium, menant à l'isolation des dérivés mannosyl cinnamate de méthyle **4.23** et coumarine **4.24** (71% de rendement, rapport de 1:2 respectivement). De façon intéressante, l'intermédiaire cinnamate de méthyle **4.23** a pu être transformé en dérivé coumarine **4.24** dans des conditions réactionnelles basiques, en absence de palladium. Ces résultats suggèrent que l'élimination du palladium dans le cycle catalytique procède

selon une β -élimination *syn* typique de la réaction de Heck et que la cyclisation s'effectue dans ces conditions réactionnelles.

Finalement, ces nouvelles 3-*C*-mannopyrannosyl coumarines représentent de nouveaux outils stables pour l'étude de l'activité biologique des coumarines. En effet, la fixation d'une unité glucidique à la coumarine modifie la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de celle-ci. Dans la perspective d'une évaluation biologique, la 3-*C*-mannopyrannosyl coumarine **4.24** a été déprotégée en présence d'une quantité catalytique de Pd/C et d'hydrogène gazeux dans le MeOH. La 3-*C*-mannopyrannosyl coumarine déprotégée **4.25** a été isolée dans un rendement de 67% (éq 7).



4.3.4. Conclusions concernant la préparation des 3-*C*-mannopyrannosyl coumarines

Pour conclure, différentes 3-*C*-mannopyrannosyl coumarines ont été préparées à partir du dérivé allyle α -D-mannopyrannoside. Dans un premier temps, la préparation d'esters insaturés de configuration α et β a été réalisée. L'étape-clé de ces préparations a fait appel à un couplage de Heck catalysé par le palladium. L'union entre la coumarine (en position 3) et une unité mannopyrannosyle (directement en position anomérique) a été réalisée avec succès. Dans l'éventualité où le dérivé ester insaturé se localise en position α , l'intermédiaire cinnamate de méthyle a été généré, puis converti en 3-*C*-mannopyrannosyl coumarine correspondante. Parallèlement, lorsque le dérivé ester insaturé se retrouve en position β , uniquement la 3-*C*-mannopyrannosyl coumarine correspondante a été produite, dans un rendement de 86%. Par la suite, une 3-*C*-mannopyrannosyl coumarine possédant un pont carboné a été préparée suivant la même

séquence synthétique, mais à partir de l'aldéhyde homologue. Après l'étape-clé, l'intermédiaire cinnamate de méthyle mannosylé a pu être isolé et transformé en coumarine correspondante sans l'utilisation de palladium dans les conditions réactionnelles basiques. Ces résultats impliquent que la coumarine serait formée *via* une β -élimination *syn* du palladium dans le cycle catalytique, suivie d'une cyclisation du dérivé cinnamate en conditions réactionnelles basiques. Finalement, la déprotection des hydroxyles benzylés a pu être achevée dans des conditions standard d'hydrogénolyse et le nouveau composé généré représente une molécule intéressante pour diverses évaluations biologiques futures. Ce travail n'aurait pu être réalisé sans la préparation du dérivé allyle α -C-mannopyrannoside obtenu avec l'aide de l'étudiant de maîtrise Philippe Cloutier.⁴⁵

4.4. La lectine PA-IL

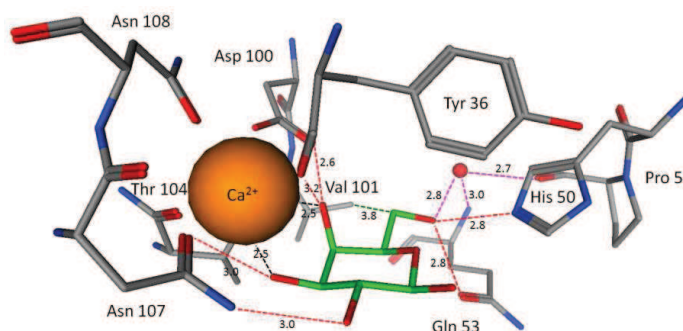
4.4.1. Introduction à la PA-IL

Des structures glycosylées sont exprimées à la surface des cellules des mammifères. Ces oligosaccharides permettent la signalisation entre le milieu intra- et extra-cellulaire, en plus de gouverner des étapes critiques d'adhésion cellulaire, d'événements de reconnaissance et d'infections bactériennes et/ou virales.⁴⁶ À ce titre, ils constituent la première ligne de contact lors de l'adhésion et de la colonisation des tissus par des pathogènes exprimant des lectines.⁴⁷ Bien que les interactions glucides-protéines régissent plusieurs processus physiologiques et pathologiques, elles sont généralement caractérisées par une faible constante d'affinité (de l'ordre du millimolaire, lorsque considérées individuellement) avec des spécificités et sélectivités limitées.⁴⁸ L'omniprésence et la force de ces interactions sont plutôt explicables par le grand nombre de copies du même ligand glucide exposé à la surface des cellules. Par conséquent, ces interactions sont biologiquement importantes puisque plusieurs copies d'un ligand sont présentées à des récepteurs sous forme de grappes. Ce phénomène résultant d'effets synergiques et coopératifs est connu sous le nom d'« effet glycocluster » ou « effet dendritique ».⁴⁹ Il est maintenant bien établi que la multivalence peut induire une organisation spécifique à la surface cellulaire, permettant une stratégie de reconnaissance

solide pour le contrôle des signaux de transduction dans la cellule.⁵⁰ Par conséquent, la multivalence est utilisée régulièrement en ingénierie des protéines afin d'améliorer l'affinité et la spécificité des interactions biomoléculaires. La préparation de structures exhibant un grand nombre d'épitopes glucidiques en périphérie demeure la méthode de prédilection pour une étude approfondie de certains mécanismes biologiques.⁵¹ De plus, la présentation multivalente d'un monovalent glycomimétique optimisé permettrait la formation de glycoformes artificiels qui joueraient des rôles cruciaux dans la compréhension des interactions multivalentes.⁵² Ainsi, l'utilisation d'un glycomimétique monovalent optimisé (QSAR) dont différentes copies seraient présentées en périphérie d'une architecture hyperbranchée donnerait de nouveaux outils aux biologistes moléculaires pour l'étude des mécanismes de reconnaissance moléculaire (cellule-cellule ou encore cellule-pathogène).

Pseudomonas aeruginosa est un pathogène responsable de nombreuses infections nosocomiales chez les patients immunodéficients et utilise des interactions spécifiques glucides-protéines afin d'adhérer à la surface des cellules humaines. Cette bactérie Gram-négative se retrouve dans différents environnements, incluant le sol, l'eau et la végétation et elle est associée à un très grand nombre de maladies, telles que les septicémies, les infections des canaux urinaires, les pancréatites et les dermatites. Malheureusement, les patients ayant des maladies chroniques des poumons et/ou des infections récurrentes ont de la difficulté à combattre ce pathogène. Mentionnons également que ce dernier est souvent fatal lorsque contracté par un patient atteint de FK.⁵³ En effet, ces patients présentent des modifications dans leurs muqueuses respiratoires et salivaires, caractérisées par la présence de cellules ayant un plus important pourcentage de glycoprotéines glycosylées, lesquelles constituent des sites actifs d'attachement pour les bactéries. Conséquemment, trois différentes protéines ayant un domaine de reconnaissance pour les glucides de ce pathogène (pili, flagéline et lectine non-pilien) sont d'intérêt thérapeutique en raison de leurs rôles dans la reconnaissance cellule-cellule. *P. aeruginosa* exprime une grande variété de protéines (dont certaines sont considérées comme des facteurs de virulence) ayant un domaine de reconnaissance pour les glucides, incluant la PA-IIL et la PA-III (aussi appelées LecA et LecB), qui ont des spécificités

pour le D-galactose et le L-fucose, respectivement. Ces deux lectines sont produites à de très hauts degrés par la bactérie et constituent de ce fait des cibles thérapeutiques intéressantes.⁵⁴ L'activité galactophile de la PA-IL est dépendante de la présence de cations Ca^{2+} et Mg^{2+} .⁵⁵ La toxicité de cette lectine a été démontrée dans des modèles cellulaires⁵⁶ et de souris.⁵⁷ Structuellement, la PA-IL est composée de 121 acides aminés (12.8 kDa) associés en tétramères⁵⁸ et possède une constante d'affinité (K_a) de $3.4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ pour le D-galactose.⁵⁹ La structure cristalline de l'homo-tétramère a été résolue (PDB: 1OKO)⁶⁰ et une analyse de celle-ci suggère qu'un résidu galactose est impliqué dans chaque monomère de PA-IL *via* des ponts hydrogènes directs par l'intermédiaire de la participation des oxygènes O-3 et O-4 en coordination avec l'ion calcium dans le site actif. La Figure 4.5 présente les interactions impliquées dans le site actif entre la PA-IL et le D-galactose (réalisée avec le logiciel MOE[®]).



Les ponts hydrogène directs reliant la PA-IL et le D-galactose sont représentés en pointillés rouges, les ponts hydrogène impliqués entre la PA-IL et les molécules d'eau sont représentés en pointillés magentas, les interactions hydrophobes sont représentées en pointillés vert foncé tandis que les interactions entre le calcium et le D-galactose sont représentées en pointillés noirs. L'atome de calcium correspond au volume de van der Waals (orange) et les molécules d'eau sont représentées par des petits points rouges.

Figure 4.5. Acides aminés impliqués dans le site actif de la structure cristalline du complexe PA-IL/galactose (PDB: 1OKO)

De façon intéressante, les contacts hydrophobes impliqués dans le site actif sont limités à la face α apolaire du glucide et à certains acides aminés. De plus, la coordination est renforcée par des interactions hydrophobes assurées plus précisément par les résidus Val101, Thr104 et Tyr36. Les monosaccharides possédant des groupements hydrophobiques à leur position anomérique (particulièrement en position β) sont de très

bons inhibiteurs de la PA-IL (comparés au dérivé méthyle) en raison de leurs interactions hydrophobes avec certains des acides aminés décrits précédemment.^{59, 61}

4.4.2. Exemples choisis de la littérature décrivant la préparation d'inhibiteurs de la PA-IL

La lectine PA-IL représente une cible thérapeutique d'importance lors des traitements anti-adhésifs. Toutefois, le nombre d'études présentant des inhibiteurs synthétiques est relativement limité. La récente réussite de la cristallisation de la PA-IL complexée avec le calcium et le galactose, combinée avec le fait que sa séquence protéique ne présente aucune similarité avec d'autres protéines, contribue à la rareté des études systématiques associées à cette lectine.

Plusieurs épitopes comme des glycoprotéines, des polysaccharides,⁵¹ des érythrocytes⁶² ou des glycosphingolipides⁶³ ont été rapportés comme liant efficacement la PA-IL. Par contre, en ce qui concerne les inhibiteurs synthétiques, le groupe de Roy a été le premier à préparer des inhibiteurs de la PA-IL.⁶⁴ En effet, des dendrimères homo- et hétéro-bifonctionnels ont été synthétisés avec un cœur aromatique de type AB₂. Des analyses turbidimétriques préliminaires ont mis en lumière les affinités de certaines molécules envers la PA-IL. Par la suite, le groupe de Marra a récemment présenté des glycoconjugués multivalents constitués de cœurs calix[4]arènes.⁶⁵ Le Schéma 4.8 indique l'étape-clé de ces préparations qui consistent en la formation de triazoles à partir des azotures **4.26** et de l'alcyne **4.27**. Le tétramère **4.27** a été isolé dans un rendement de 75%. Ensuite, l'installation d'un azoture sur la partie inférieure du calix[4]arène a été effectuée *via* une réaction de transfert de diazo et la déprotection des hydroxyles estérifiés a permis de générer le glycocluster **4.29**. Une évaluation biologique avec la PA-IL a été basée sur une analyse d'ADN. Un oligonucléotide a été installé sur le groupement azoture du composé **4.29**. Au cours de cette étude, les auteurs ont également évalué leurs inhibiteurs synthétiques sur la RCA 120, une autre lectine galactophile.

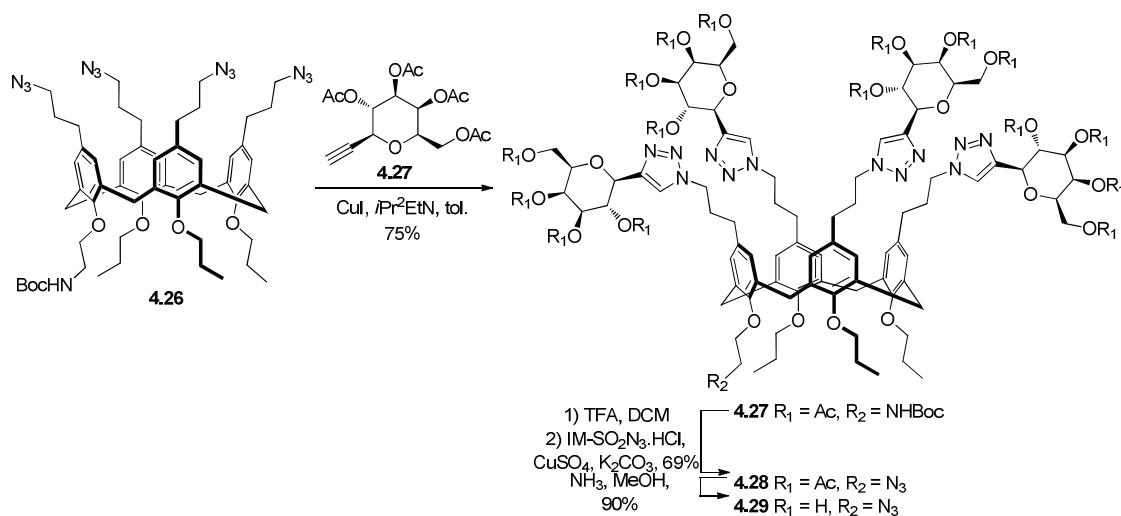


Schéma 4.8. Préparation d'inhibiteurs multivalents de la PA-IL par le groupe de Marra⁶⁵

Une autre famille de molécules a été évaluée comme ligands de la PA-IL et est présentée dans le Schéma 4.9.⁶⁶ Des réactions catalysées par transfert de phase à partir de l'acétobromogalactose **4.30** avec différents phénols et thiophénols ont permis de générer les dérivés galactosides **4.31-4.39** après déprotection des hydroxyles.⁶⁷ Les *O*- et *S*-arylglycosides ont été isolés dans des rendements variant entre 73 et 92%. Le meilleur inhibiteur est le dérivé naphthyle **4.36** avec un IC₅₀ de 1.1 mM contre la PA-IL (ELLA). Ces molécules ont été préparées dans le cadre de la recherche d'inhibiteurs sélectifs des galectines humaines au cours de ma maîtrise.⁶⁸ Finalement, en faisant appel à la structure cristallographique de la PA-IL (PDB: 1OKO), une étude de modélisation moléculaire mettant en scène l'interaction possible de cette dernière avec la molécule **4.36** a été réalisée avec le logiciel Sybyl[®] (gracieuseté des membres du laboratoire du Professeur Imberty). La Figure 4.6 présente ce composé dans le site actif de la PA-IL, montrant les interactions hydrophobes entre le résidu naphthyle du ligand synthétique et certains acides aminés hydrophobes (Tyr36, Pro38 et Trp42) de la lectine.

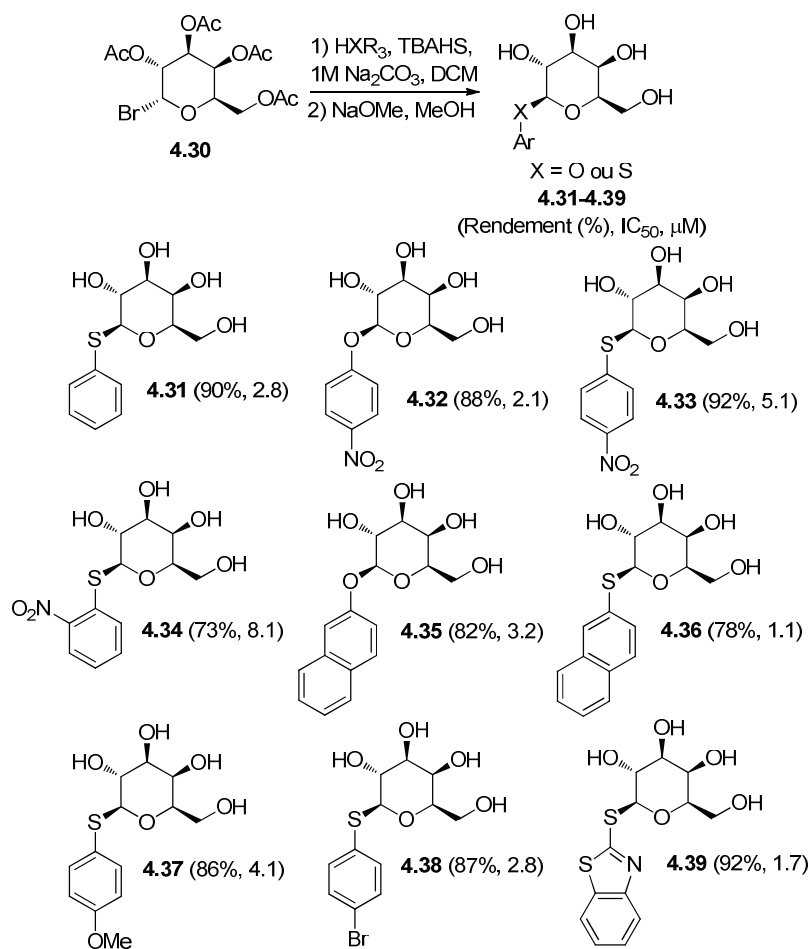


Schéma 4.9. Inhibiteurs de la PA-IL synthétisés par le groupe de Roy. Les IC₅₀ (μM) sont entre parenthèses et indiquent le potentiel d'affinité avec la PA-IL^{66, 68}

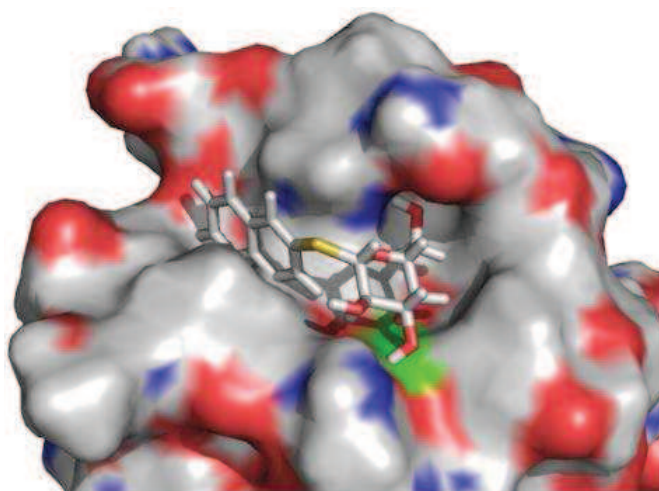


Figure 4.6. Modélisation de l'interaction entre la PA-IL et le dérivé naphthyle **4.36**

Pour conclure, l'affinité de la PA-IL avec différents ligands synthétiques a été très peu étudiée. L'étude de cette lectine permettrait de comprendre la relation entre cette dernière et différents récepteurs moléculaires, en plus de constituer le cadre théorique du développement de médicaments pour les patients immunodécifients, notamment ceux atteints de FK. À la lumière des informations obtenues par les études des ligands synthétiques et des modélisations moléculaires, les dérivés β -galactosyles ayant un groupement hydrophobe près de la position anomérique seraient de bons inhibiteurs de la PA-IL.

4.4.3. Préparation d'inhibiteurs de la PA-IL

La stratégie employée pour la préparation d'inhibiteurs de la PA-IL repose sur les travaux antérieurs du groupe de Roy.^{37, 69} Ces synthèses consistent en une réaction de Heck entre un dérivé *C*-glycoside but-2-énoate et le 2-iodophénol, générant un dérivé coumarine (tel que décrit dans le Schéma 4.3). Par contre, lorsque l'iodoaryle ne possède pas de groupement hydroxyle en position *ortho*, l'adduit de Heck est isolé.³⁷ Cette stratégie a également été utilisée pour préparer des inhibiteurs sélectifs des galectines-1 et -3.⁶⁹ Parallèlement, cette méthode est appropriée pour la recherche d'inhibiteurs de la PA-IL, puisqu'un groupement aromatique près de la position anomérique (en position β) est désiré. Conséquemment, la préparation d'un allyle *C*-galactoside sera effectuée, suivie d'une métathèse pour générer le dérivé *C*-galactoside but-2-énoate correspondant. Deuxièmement, des réactions de Heck seront effectuées avec différents iodoaryles pour générer une petite librairie de composés qui seront évalués sur la PA-IL après la déprotection des groupements hydroxyles. Troisièmement, l'installation d'un bras espaceur à l'extrémité de l'aglycone (grâce à la fonction ester) sera effectuée, à partir du produit d'une réaction de Heck. Ce bras espaceur possèdera une fonction terminale qui lui permettra de se fixer à un noyau multivalent. De cette façon, l'effet dendritique devrait induire une amélioration du potentiel inhibiteur de certains de nos composés. La formation d'un triazole catalysée par une source de cuivre entre un azoture et un alcyne sera préconisée pour la génération des galacto-dendrimères. Cette réaction (*click*) est très efficace pour la formation de glyco-dendrons ou glyco-dendrimères en synthèse

organique.⁷⁰ Ainsi, le bras espaceur possèdera une fonction azoture ou alcyne et le noyau multivalent exhibera la fonction complémentaire. Quatrièmement, l'évaluation biologique de ces nouveaux composés par tests ELLA et par ITC sera effectuée. Finalement, une rationalisation des résultats obtenus sera effectuée à l'aide d'une modélisation moléculaire d'un des monomères préparés. Il est important de mentionner qu'aucune préparation de dendrimère ne sera présentée dans cette thèse, puisque ceux-ci ont été fabriqués par le Dr. Yoann M. Chabre dans le cadre de son stage postdoctoral. Uniquement la préparation des précurseurs monovalents sera présentée.

La préparation des inhibiteurs de la PA-IL est présentée dans le Schéma 4.10 et commence avec la formation du 3-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-galactopyrannosyl)-1-propène **4.40** à partir de l'halogénure correspondant **4.30**, suivant une réaction de substitution nucléophile avec l'allylMgBr, puis d'une réacétylation.⁷¹ Il est important de mentionner que Mathieu Neault, un stagiaire d'été, a été d'une très grande aide pour la préparation à grande échelle du composé **4.40**. Par la suite, le dérivé allyle *C*-galactoside **4.40** a été mis en présence d'acrylate de méthyle et du catalyseur de Grubbs de deuxième génération (**3.28**) pour donner le dérivé acrylate **4.41** dans un rendement de 94%. Une réaction de Heck (dans les conditions optimisées présentées dans la section 4.3.3) catalysée par le Pd(OAc)₂ en présence d'iodophénol a directement formé l'ester α,β -insaturé **4.42** dans un rendement de 74% (seul l'isomère *E* de la double liaison a été obtenu).^{37, 69} Finalement, la déprotection du composé **4.42** a été effectuée en conditions basiques (1 M NaOMe, MeOH) et la saponification subséquente du groupement ester de méthyle résiduel a été effectuée à l'aide du LiOH, dans un mélange MeOH/THF/H₂O, offrant un rendement quantitatif pour deux étapes. Avec les dérivés ester insaturé **4.41** et acide **4.44** en main, nous avons ensuite tourné notre attention vers la préparation d'une petite librairie de dérivés *C*-galactopyrannosyl cinnamates de méthyle en plus d'installer un groupement azoture ou alcyne approprié en position terminale de l'alglycone. L'élaboration des *C*-galactopyrannosyl cinnamates sera d'abord discutée.

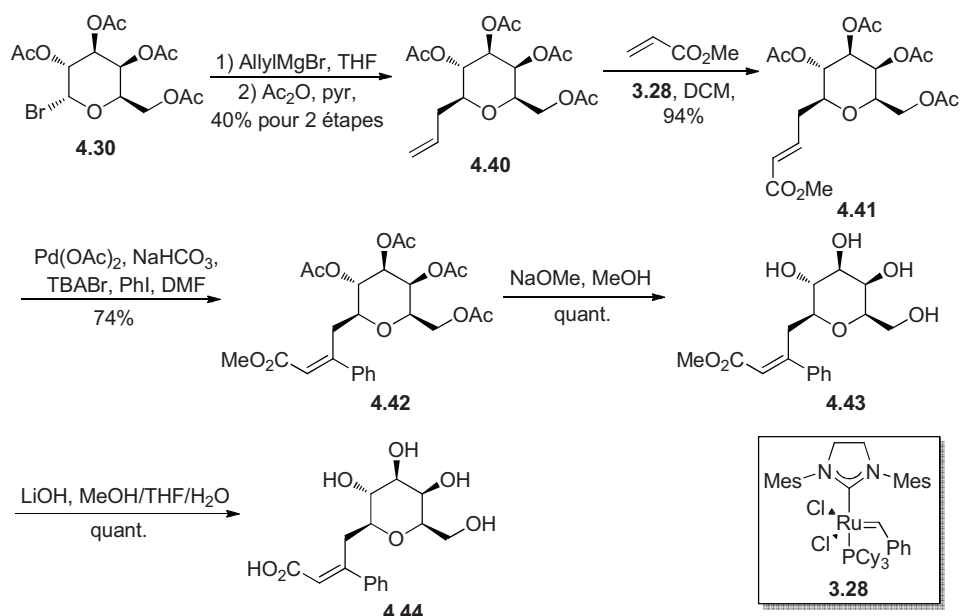
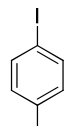
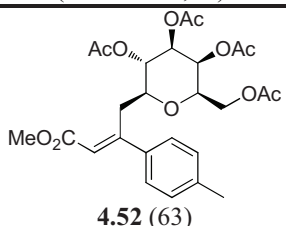
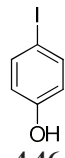
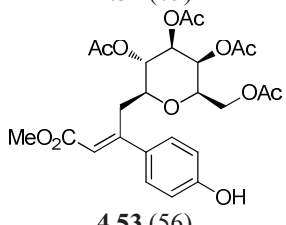
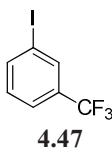
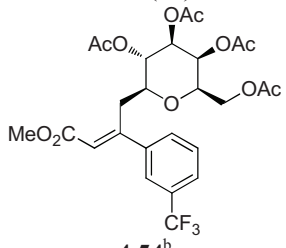
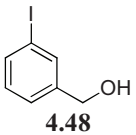
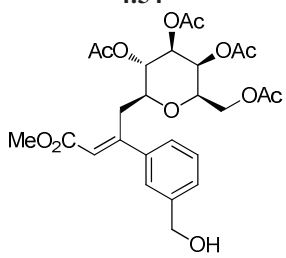


Schéma 4.10. Préparation du dérivé acide cinnamique galactosylé **4.44**

Des réactions de Heck ont été effectuées entre le dérivé ester insaturé **4.41** (dans les conditions optimisées, à l'exception d'une agitation pendant 16 h) et les iodures d'aryles substitués **4.45-4.51** (Tableau 4.1). Les différents dérivés galactosyl cinnamates **4.52**, **4.53**, **4.55**, **4.57** et **4.58** ont été obtenus dans des rendements variant entre modestes et bons (19-63%) et ont fait appel aux iodures d'aryles **4.45**, **4.46**, **4.48**, **4.50** et **4.51**, respectivement. La facilité de purification des produits de la réaction de Heck était dépendante de la pureté des iodures d'aryles utilisés. Les galactosyl cinnamates ont été déprotégés en utilisant une solution de 1 M de méthoxyde de sodium dans le méthanol, générant les C-galactosides déprotégés **4.59**, **4.60**, **4.62**, **4.64** et **4.65** dans de bons rendements. Les dérivés cinnamates **4.61** et **4.63** ont quant à eux été isolés dans des rendements modestes pour une séquence de deux étapes. Leurs homologues acétylés n'ont pu être isolés dans une pureté suffisante pour être correctement caractérisés et ont donc directement été déprotégés dans des conditions standards. Bien que les rendements globaux des synthèses des glycosyl cinnamates déprotégés **4.59-4.65** soient généralement bas, le but premier était d'évaluer ces produits purs sur la PA-IL et c'est pourquoi ces séquences réactionnelles sont non optimisées.

Tableau 4.1. Réaction de Heck sur le dérivé C-galactoside **4.41** avec différents iodures d'aryles **4.45-4.51**, suivie de la déprotection des hydroxyles à l'aide du méthoxyde de sodium (**4.59-4.65**)

$\text{Pd(OAc)}_2, \text{NaHCO}_3, n\text{-Bu}_4\text{NBr, DMF, ArI } 4.45\text{-}4.51 \rightarrow$
 $\xrightarrow{1 \text{ M NaOMe, MeOH}}$

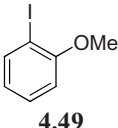
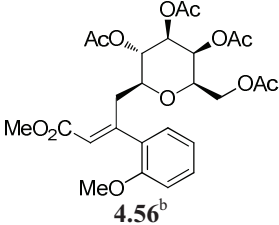
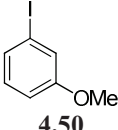
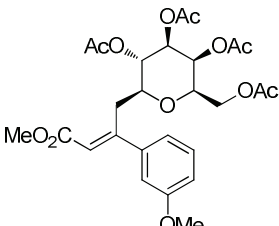
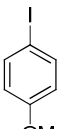
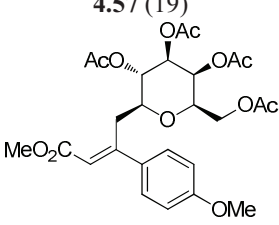
Entrée	Iodure d'aryle (ArI)	Produit de Heck (Rendement, %) ^a	Dé-O-acétylation (Rendement, %) ^a
1	 4.45	 4.52 (63)	4.59 (80)
2	 4.46	 4.53 (56)	4.60 (quant.)
3	 4.47	 4.54^b	4.61 (15)^c
4	 4.48	 4.55 (40)	4.62 (95)

^aLes rendements réfèrent aux produits isolés purs.

^bProduit non isolé.

^cLes rendements sont pour deux étapes.

Tableau 4.1. (Suite)

Entrée	Iodure d'aryle (ArI)	Produit de Heck (Rendement, %) ^a	Dé- <i>O</i> -acétylation (Rendement, %) ^a
5	 4.49	 4.56 ^b	4.63 (20) ^c
6	 4.50	 4.57 (19)	4.64 (quant.)
7	 4.51	 4.58 (37)	4.65 (quant.)

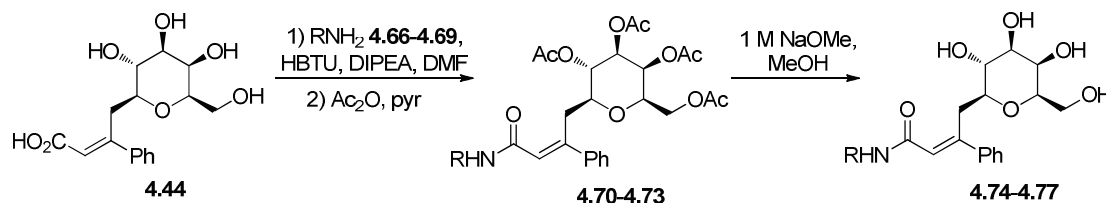
^aLes rendements réfèrent aux produits isolés purs.

^bProduit non isolé.

^cLes rendements sont pour deux étapes.

Subséquentement, nos efforts se sont focalisés sur la modification du dérivé acide carboxylique **4.44**. La stratégie générale est basée sur la formation d'un lien amide⁷² via l'utilisation du *N,N,N',N'*-tétraméthyl-*O*-(1*H*-benzotriazol-1-yl)uronium hexafluorophosphate (HBTU)⁷³ et de différents composés aminés (**4.66-4.69**) rapidement accessibles (Tableau 4.2).⁷⁴ Les purifications ont été plus faciles sur des composés protégés et c'est pour cette raison qu'une acétylation subséquente avec l'Ac₂O et la pyridine a été réalisée. La fonctionnalisation de cet acide carboxylique avait deux buts précis: *i*) générer quelques analogues pour une évaluation subséquente avec la PA-IL et *ii*) installer une fonction d'ancrage (azoture ou alcynes) en vue de la préparation de *C*-galactodendrimères. Ainsi, les dérivés amides **4.70-4.73** ont été isolés dans des rendements variant entre 66-85%, à l'exception de la synthèse qui a préconisé l'emploi de méthylamine comme partenaire amine (**4.73**, 34%).

Tableau 4.2. Préparation d'amides à partir de l'acide **4.44** et différentes amines **4.66-4.69**, suivie d'une déprotection des hydroxyles avec le méthoxyde de sodium (**4.74-4.77**)



Entrée	Amine	Produit amide (Rendement, %) ^a	Dé-O-acétylation (Rendement, %) ^a
1	4.66	4.70 (85)	4.74 (quant.)
2	4.67	4.71 (66)	4.75 (quant.)
3	4.68	4.72 (74)	4.76 (94)
4	4.69	4.73 (34)	4.77 (quant.)

^aLes rendements réfèrent aux produits isolés purs.

La stéréochimie de la double liaison a été confirmée *via* un effet NOE (7.6%) observé entre le proton vinylique et le proton en position *ortho* du groupement phényle, indiquant une configuration *E* de la double liaison (Figure 4.7). Par la suite, les composés déprotégés **4.74-4.77** ont été rapidement obtenus en conditions basiques standard. Comme mentionné précédemment, le dérivé azoture **4.70** et le dérivé alcyne **4.71** possèdent des fonctions d'ancrages, permettant leur attachement efficace sur des noyaux

dendritiques exhibant des fonctions complémentaires pour une préparation d'inhibiteurs multivalents de la PA-IL.

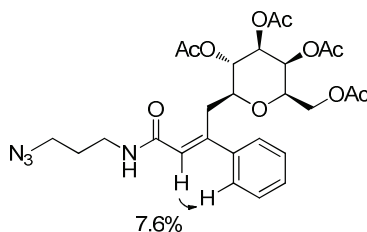
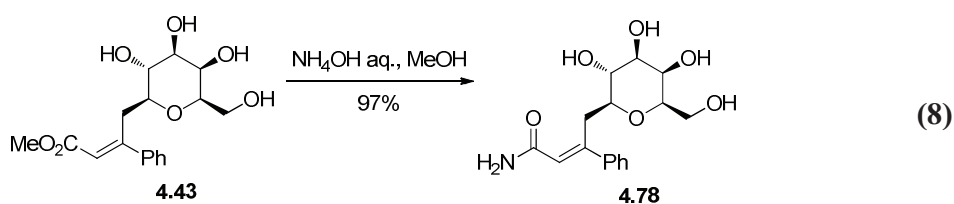


Figure 4.7. Confirmation de la stéréochimie de la double liaison *via* un effet NOE sur le composé **4.70**

La préparation des inhibiteurs monovalents de la PA-IL a été achevée avec la synthèse de l'amide primaire **4.78**, qui a été obtenue dans un rendement quasi quantitatif, à partir de l'ester **4.43** en utilisant de l'hydroxyde d'ammonium aqueux dans le méthanol (éq 8).



L'attachement des dérivés **4.70** et **4.71** sur un noyau correctement fonctionnalisé, autour d'une plateforme multivalente, a été envisagée en faisant appel à une réaction catalysée par le Cu(I).⁷⁵ La stratégie proposée est basée sur la préparation de noyaux centraux contenant jusqu'à neuf fonctions complémentaires basées sur le tris(hydroxyméthyl)aminométhane,⁷⁶ permettant la préparation d'un maximum de 27 épitopes glycoconjugués pour les générations supérieures. Une technique de diffusion en RMN (*pulse-field-gradient stimulated echo*, PFG-STE)⁷⁷ a été réalisée sur la majorité des nouveaux galacto-dendrimères préparés, permettant l'évaluation de la taille de ces molécules. Tout ce travail a été réalisé par le Dr. Yoann M. Chabre dans le cadre de son stage postdoctoral, ce qui a permis la rationalisation complète de l'effet dendritique. Un

exemple de composé préparé est présenté à la Figure 4.8, montrant le composé **4.79** avec neuf épitopes périphériques.

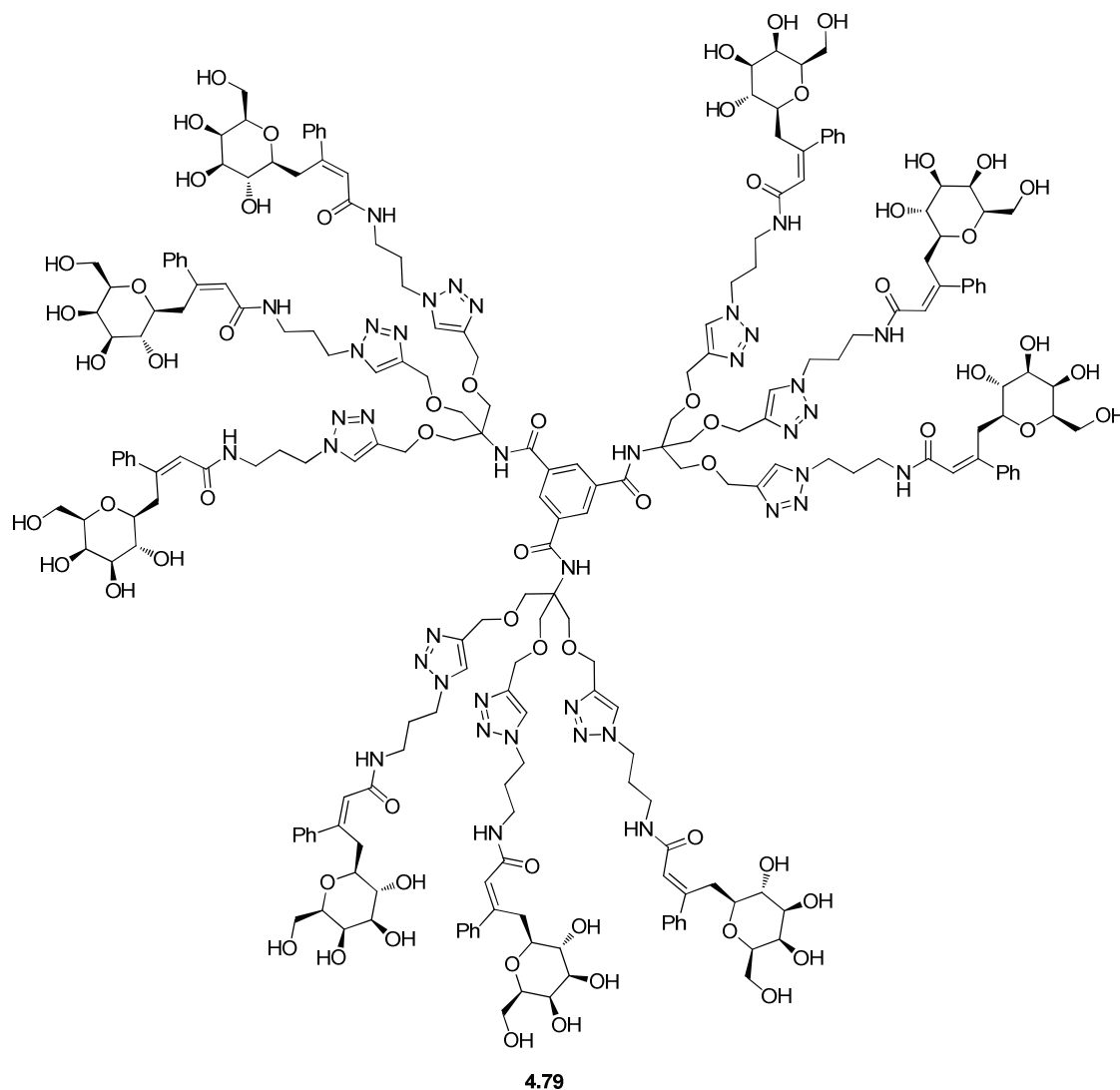


Figure 4.8. Inhibiteur multivalent **4.79** réalisé par le Dr. Yoann M. Chabre

Pour conclure, plusieurs inhibiteurs potentiels de la PA-IL ont été préparés en faisant appel au couplage de Heck comme étape-clé. Le dérivé azoture **4.70** et alcyne **4.71** ont été employés pour la préparation d'inhibiteurs multivalents catalysée par le Cu(I). L'évaluation biologique préliminaire de ces composés est présentée dans la prochaine section.

4.4.4. Évaluation biologique sur la PA-IL

Les propriétés d'inhibition de certains *C*-galactosides monovalents ont d'abord été étudiées par un test ELLA (*enzyme-linked lectin assay*), utilisant de la PA-IL biotinylée. De plus, la titration isothermique calorimétrique (ITC) effectuée par l'addition lente du ligand dans une solution de PA-IL a également permis l'étude et la détermination des constantes d'affinité en plus de données thermodynamiques des *C*-galactosides étudiés.⁷⁸ Ces deux tests biologiques ont été réalisés par le groupe du Dr. Imberty au CERMAV à Grenoble. Les valeurs d'IC₅₀, les constantes de dissociation (K_d) en plus des paramètres thermodynamiques sont listés dans le Tableau 4.3. Dans cette étude comparative, l' α -Gal-OMe (ligand naturel de la PA-IL) a été utilisé comme référence et présente des valeurs relativement basses d'IC₅₀ et de K_d de 150 et 50 μ M, respectivement (entrée 1).⁵⁵ Le dérivé ester méthylique **4.43** présente un IC₅₀ de 720 μ M et une augmentation de l'activité par un facteur 2 a été enregistrée pour les amides **4.74-4.76** et ce, indépendamment de la nature du groupement qui y est lié. Un effet encore plus marqué est observé pour les dérivés **4.77** et **4.78** possédant des groupements terminaux plus petits et montrant des IC₅₀ de 210 et 250 μ M. De plus, une activité intéressante de 170 μ M a été obtenue pour le dérivé acide carboxylique **4.44** (entrée 3) et correspond à une valeur similaire à la référence. Par la suite, la substitution des différents groupements aromatiques dans la série des esters de méthyle a permis d'augmenter l'activité biologique. Dans ce contexte, l'installation de groupements en position *para* (**4.59**, entrée 4) ou *mé*ta (**4.64**, entrée 6) sur le groupement aromatique a diminué la valeur d'IC₅₀ et résulte en des inhibiteurs quatre fois plus efficaces que le dérivé parent **4.43**. Le composé **4.62** (entrée 6), qui possède une fonctionnalité hydroxyméthyle en position *mé*ta, est le composé monovalent montrant la meilleure valeur d'IC₅₀ (68 μ M) et présente une amélioration d'affinité d'un facteur 2, comparativement à la référence α -Gal-OMe.

Tableau 4.3. IC₅₀ et K_d des C-galactosides évalués par ELLA (IC₅₀, μM) et ITC (K_d, μM) respectivement

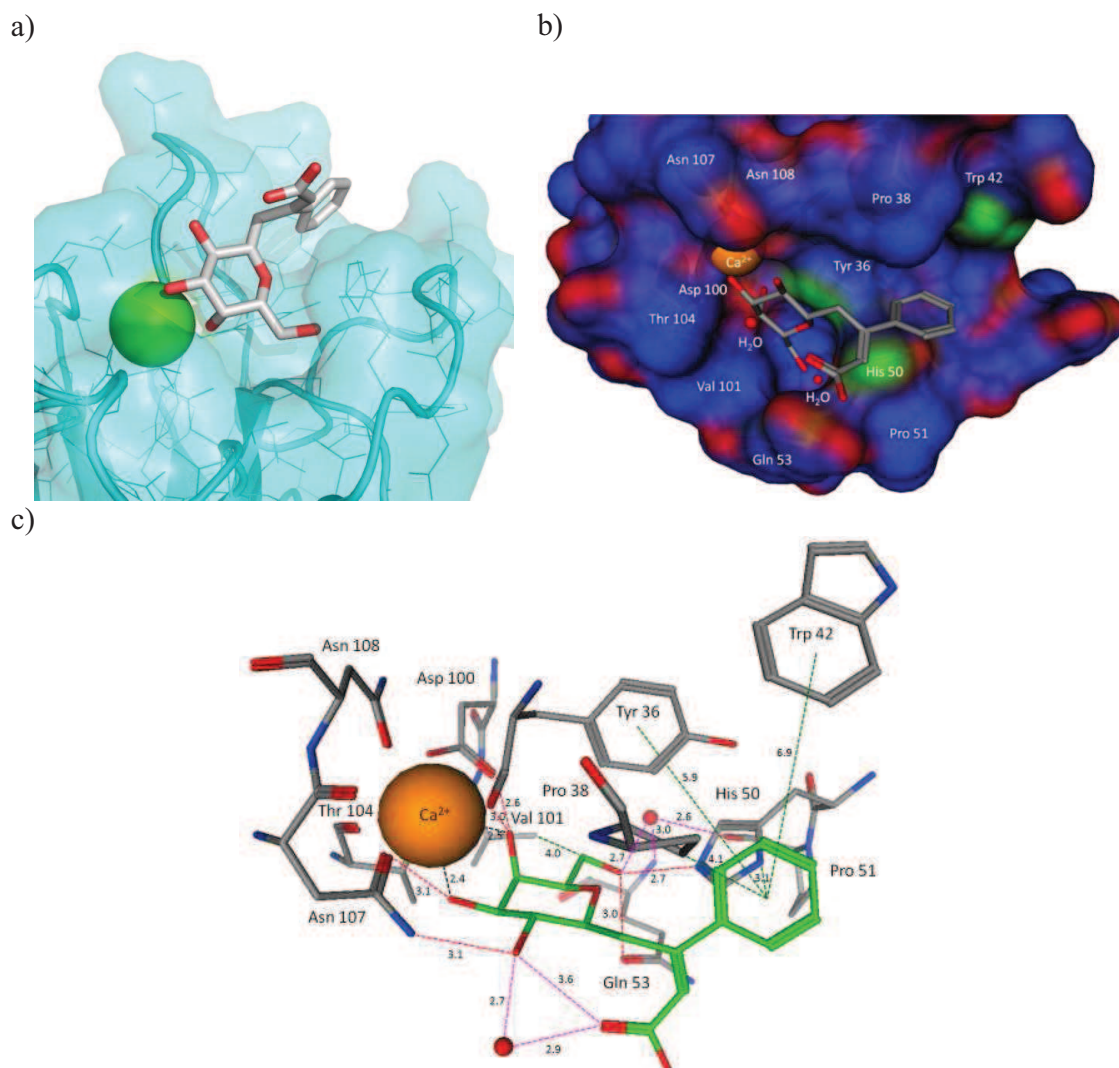
Entrée	C-galactoside	ELLA	ITC			
		IC ₅₀ (μM)	-ΔH° (kJ/mol)	-TΔS° (kJ/mol)	-ΔG° (kJ/mol)	K _d (μM)
1	α-Gal-OMe	150	40.9	16.3	24.6	50
2	4.43	720	59.7	40.6	19.1	452
3	4.44	170	28.2	2.9	25.3	37
4	4.59	190			n.a. ^a	
5	4.62	68	65.3	44.7	20.6	246
6	4.64	190			n.a. ^a	
7	4.74	420	23.9	2.0	21.9	147
8	4.75	350			n.a. ^a	
9	4.76	350			n.a. ^a	
10	4.77	210	26.4	4.8	21.6	161
11	4.78	250	31.8	8.4	23.4	81
12	4.79	40	124.3	86.3	38.0	0.23

^an.a. = Non applicable, non testé.

Les valeurs issues des tests en ITC ont quant à elles confirmé l'importance de la fonctionnalité ester en position terminale. En accord avec les valeurs d'ELLA, le dérivé **4.43** a un K_d de 452 μM et les amides analogues **4.74** et **4.77** présentent une amélioration d'affinité de trois fois par rapport à la référence, en plus de posséder des constantes de dissociation de 147 et 161 μM, respectivement. Un effet encore plus spectaculaire a été observé suite à l'évaluation du dérivé amide primaire **4.78** et de l'acide carboxylique **4.44** montrant des K_d de 81 et 37 μM, respectivement, correspondant à une affinité similaire ou même meilleure que la référence (K_d = 50 μM). En effet, l'installation d'une fonction acide carboxylique au composé **4.44** a été responsable de l'amélioration de l'activité par un facteur de 12, comparativement à l'ester parent **4.43**. De façon surprenante, le meilleur candidat pour le test ELLA (**4.62**, entrée 5) a montré un modeste K_d de 246 μM et présente un comportement similaire à celui du dérivé ester **4.43**. Le composé nonavalent **4.79** s'est avéré être l'un des meilleurs inhibiteurs de la PA-IL et a montré un IC₅₀ de 40 μM, ce qui représente une activité presque quatre fois meilleure que la référence. De plus, le C-galactoconjugué **4.79** a une valeur de K_d de 230 nM (entrée 12), corroborant l'effet dendritique anticipé puisqu'une synergie et une coopérativité induisent une augmentation de l'activité bien supérieure à celle résultant de l'addition de l'affinité de chacun des neuf épitopes. Le facteur *n* directement accessible des résultats en ITC suggère que cinq ou six lectines monomériques se lient à chaque ligand nonavalent en solution.⁷⁹ Selon cette

évaluation, une efficacité 217 fois plus élevée à été détectée comparativement à la référence α -Gal-OMe.

La modélisation moléculaire de l'acide carboxylique monovalent **4.44** a été réalisée afin de rationaliser les faibles valeurs d'IC₅₀ et de K_d. Dans ce contexte, le dérivé β -C-galactoside **4.44** (sous sa forme carboxylate) a été virtuellement inséré dans le CRD de la PA-IL, utilisant le programme MOE[®]. Notons que les modélisations moléculaires ont été réalisées par Sylvain Rocheleau dans le cadre de ses études de maîtrise. Des interactions similaires à la structure cristalline du complexe PA-IL/galactose ont été observées: coordination des oxygènes *O*-3 et *O*-4 à l'ion calcium, participation de molécules d'eau et réseaux de ponts hydrogènes similaires (Figure 4.9.a). De plus, une interaction positive complémentaire a été observée lors de l'addition de l'aglycone amphiphile. Le groupement aryle semble entrer dans une cavité formée d'acides aminés apolaires, établissant des contacts hydrophobes avec les résidus Pro38, Tyr36 (*via* des interactions π - π et CH- π), His50 (*via* des interactions NH- π) et possiblement avec l'acide aminé le plus distant, soit le Trp42. Le groupement carboxylate de la section polaire de l'aglycone pourrait interagir avec l'hydroxyle en position *O*-2 *via* un pont hydrogène ou *via* la participation d'une molécule d'eau (Figure 4.9.b. et 4.9.c.).



a) Visualisation de la plus basse énergie du complexe **4.44**/PA-IL (AutoDock 3[®]); b) domaine de reconnaissance du glucide de la PA-IL complexé avec le composé **4.44**: les régions polaires sont en rouge, les régions apolaires sont en bleu, tandis que les régions mi-polaires sont en vert; c) interactions ligand-protéine: les ponts hydrogène directs sont représentés en pointillés rouges, les ponts hydrogène impliqués avec une molécule d'eau sont en pointillés roses, les interactions hydrophobes sont en pointillés verts et les interactions avec l'ion calcium sont en pointillés noirs. L'atome de calcium est représenté suivant son volume de van der Waals (orange) et les molécules d'eau sont illustrées par de petits points rouges.

Figure 4.9. Modélisation moléculaire du dérivé acide carboxylique **4.44** dans le site actif de la PA-IL

4.4.5. Conclusions concernant la préparation d'inhibiteurs de la PA-IL

En conclusion, le couplage de Heck a été utilisé pour la préparation d'inhibiteurs de la PA-IL. Ces β -C-galactosides monovalents pourraient représenter une alternative intéressante aux ligands naturels et aux oligosaccharides plus complexes lors de l'inhibition de la PA-IL. La voie synthétique implique une homologation avec le catalyseur de Grubbs de deuxième génération, suivie d'un couplage de Heck pour l'installation de différents aryles substitués. L'ester résiduel a été fonctionnalisé avec différentes amines, dont deux ayant des groupements azoture et alcyne terminaux, afin de les installer sur des noyaux multivalents polyfonctionnalisés ayant des fonctions complémentaires. Les propriétés d'inhibition de certains C-galactosides ont été évaluées par un test ELLA et par titration isothermique calorimétrique (ITC) sur la PA-IL. Le meilleur candidat monovalent s'est avéré être le dérivé acide carboxylique **4.44**, qui possède un K_d de 37 μ M. Le composé nonavalent **4.79** possède un K_d de 230 nM contre la PA-IL et constitue l'un des meilleurs inhibiteurs de la PA-IL connus à ce jour. La modélisation moléculaire a permis de déceler et mieux comprendre les modes d'interactions entre le composé **4.44** et la PA-IL, soit une interaction hydrophobe entre l'aglycone et certains acides aminés hydrophobes. De plus, le groupement carboxylate semblerait faire un pont hydrogène directement avec l'hydroxyle en position *O*-2 ou *via* une molécule d'eau.

4.5. Conclusions pour le Chapitre 4

Pour conclure, ce chapitre a mis l'accent sur l'importance d'utiliser les C-glycosides comme sondes moléculaires. Un groupement allyle a été installé sur une unité galactosylée ou mannosylée lors de la préparation de C-mannosyl coumarines ou dérivés C-galactosides comme inhibiteurs de la PA-IL respectivement. L'installation d'un groupement allyle, puis sa fonctionnalisation permet d'éviter d'obtenir des mélanges anomériques lors du couplage d'un aglycone complexe avec une unité glucidique. Par la suite, un ester insaturé a été installé par une α -méthylénation (et d'une oxydation) ou *via* une métathèse catalysée avec le réactif de Grubbs de deuxième génération. Le couplage

de Heck a été mis à profit pour fonctionnaliser ces esters insaturés menant à la synthèse des cinnamates de méthyle, dont certains ont cyclisé en coumarines correspondantes lorsque le 2-iodophénol a été utilisé comme partenaire réactionnel. Dans cette optique, la position 3 d'une coumarine a été liée directement à la position anomérique d'une unité α - ou β -mannoside. Le dérivé α -C-mannosyl coumarine contenant un pont carboné a été préparé suivant une séquence synthétique similaire *via* une hydroboration oxydative du C-allyle correspondant. Les résultats obtenus suggèrent que la coumarine est formée *via* la β -élimination *syn* du palladium dans le cycle catalytique, suivie d'une cyclisation en conditions réactionnelles basiques. Dans le même ordre d'idée, des inhibiteurs stables de la PA-IL ont été construits et évalués sur cette dernière ou fonctionnalisés pour la fabrication de motifs dendritiques. Le test ITC propose que le composé **4.44** est le meilleur inhibiteur monovalent de la petite librairie que nous avons préparée. La modélisation de ce dernier a révélé des interactions intéressantes avec la PA-IL. Le dérivé acide **4.44** est légèrement plus efficace que le ligand naturel, mais cependant hydrolytiquement stable. Ce nouveau composé représente donc un outil pour l'étude des interactions de la PA-IL du point de vue moléculaire. Finalement, une autre génération d'inhibiteurs de la PA-IL est présentement en cours de synthèse par d'autres membres du laboratoire, afin de tirer profit des nouvelles interactions décelées lors de la modélisation moléculaire.

4.6. Références pour le Chapitre 4

-
- 1) (a) Ernst, B.; Magani, J. L. From carbohydrate leads to glycomimetic drugs. *Nat. Rev.* **2009**, *8*, 661-677; (b) Hann, M. M.; Leach, A. R.; Harper, G. Molecular complexity and its impact on the probability of finding leads for drug discovery. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2001**, *41*, 856-864.
 - 2) Varki, A.; Cummings, R.; Esko, J.; Freeze, H.; Hart, G.; Marth, J. *Essentials of Glycobiology*. Cold Spring Laboratory Press: New York, **1999**, 784 pp.
 - 3) (a) Touaibia, M.; Roy, R. Glycodendrimers as anti-adhesion drugs against type 1 fimbriated *E. coli* uropathogenic infections. *Mini Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 1270-1283; (b) Touaibia, M.; Wellens, A.; Shiao, T. C.; Wang, Q.; Sirois, S.;

-
- Bouckaert, J.; Roy, R. Mannosylated G(0) dendrimers with nano-molar affinities to Escherichia coli FimH. *ChemMedChem* **2007**, *2*, 1190-1201; (c) Touaibia, M.; Shiao, T. C.; Papadopoulos, A.; Vaucher, J.; Wang, Q.; Benhamioud, K.; Roy, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2007**, 380-382.
- 4) (a) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in total synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489; (b) de Meijere, A.; von Zezschwitz, P.; Nüske, H.; Stulgies, B. New cascade and multiple cross-coupling reactions for the efficient construction of complex molecules. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 129-140.
- 5) (a) Heck, R. F. Palladium reagents in organic synthesis. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I. Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, *4*, 833-863; (b) Heck, R. F. Palladium-catalyzed vinylation of organic halides. *Org. React.* **1982**, *27*, 345-390; (c) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. The Heck reactions as a Sharpening stone of palladium catalysis. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066; (d) Daves, G. D.; Hallberg, A. 1,2-Additions to heteroatom-substituted olefins by organopalladium reagents. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1433-1445; (e) Cabri, W.; Candiani, I. Recent developments and new perspectives in the Heck reaction. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2-7; (f) Overman, L. E. Application of intramolecular Heck reactions for forming congested quaternary carbon centers in complex molecule total synthesis. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1423-1430.
- 6) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. Arylation of olefin with aryl iodide catalyzed by palladium. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
- 7) Heck, R. F.; Nolley, J. P. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. *J. Org. Chem.* **1972**, *14*, 2320-2322.
- 8) (a) Dounay, A. B.; Overman, L. E. The asymmetric intramolecular Heck reaction in natural product total synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945-2963; (b) Guiry, P. J.; Kiely, D. The development of the intramolecular asymmetric Heck reaction. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 781-794; (c) Shibasaki, M.; Boden, C. D. J.; Kojima, A. The asymmetric Heck reaction. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7371-7395; (d)

-
- Oestreich, M. Directed Mizoroki-Heck reactions. *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *24*, 169-192.
- 9) (a) Amatore, C.; Jutand, A. Mechanistic and kinetic studies of palladium catalytic systems. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254-278; (b) Trzeciak, A. M.; Ziolkowski, J. J. Structural and mechanistic studies of Pd-catalyzed C-C bond formation: The case of carbonylation and Heck reaction. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2308-2322.
- 10) Biffis, A.; Zecca, M.; Basato, M. Palladium metal catalyst in Heck C-C coupling reactions. *J. Mol. Catal. A* **2001**, *173*, 249-274.
- 11) Crisp, G. T. Variation on a theme-recent developments on the mechanism of the Heck reaction and their implications for synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427-436.
- 12) Postema, M. H. D. Recent developments in the synthesis of C-glycosides. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8545-8599.
- 13) Wellington, K. W.; Benner, S. A. A review: synthesis of aryl C-glycosides via the Heck coupling reaction. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2006**, *25*, 1309-1333.
- 14) Pereira, D. M.; Valentao, P.; Pereira, J. A.; Andrade, P. B. Phenolic: From chemistry to biology. *Molecules* **2009**, *14*, 2202-2211.
- 15) Borges, F.; Roleira, F.; Milhazes, N.; Santana, L.; Uriarte, E. Simple coumarins and analogues in medicinal chemistry: Occurrence, synthesis and biological activity. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 887-916.
- 16) (a) Murray, R. D. H. Naturally occurring plant coumarins. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1991**, *58*, 83-316; (b) Murray, R. D. H. Coumarins. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 477-505; (c) Estévez-Braun, A.; Gonzalez, A. G. Coumarins. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 465-475; (d) Hoult, J. R. S.; Paya, M. Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential. *Gen. Pharmacol.* **1996**, *27*, 713-722; (e) El-Razek, M. H. A.; Ohta, S.; Hirata, T. Terpenoid coumarins of the genus *Ferula*. *Heterocycles* **2003**, *60*, 689-716; (f)

-
- Garazd, M. M.; Garadz, Y. L.; Khilya, P. Neoflavones. 1. Natural distribution and spectral and biological properties. *Chem. Nat. Comp.* **2003**, *39*, 54-121.
- 17) (a) Schell, L. D. Biological action of the coumarins. *Microb. Toxins* **1972**, *8*, 47-66; (b) Hoult, J. R. S.; Moroney, M. A.; Paya, M. Actions of flavonoids and coumarins on lipoxygenase and cyclooxygenase. *Methods Enzymol.* **1994**, *234*, 443-454; (c) van Sittert, N. J.; Tuinman, C. P. Coumarin derivatives (rodenticides). *Toxicology* **1994**, *91*, 71-76; (d) Eich, E. Secondary metabolites from plants as antiretroviral agents: promising lead structures for anti-HIV drugs of the future. *Advances in Chemistry Series 691*; American Chemical Society, **1998**, pp 83-96.
- 18) (a) Scatigno, A. C.; Garrido, S. S.; Marchetto, R. A 4.2 kDa synthetic peptide as potential probe to evaluate the antibacterial activity of coumarin drugs. *J. Peptide Sci.* **2004**, *10*, 566-577; (b) Musicki, B.; Periers, A.-M.; Piombo, L.; Laurin, P.; Klich, M.; Dupuis-Hamelin, C.; Lassaigne, P.; Bonnefoy, A. Noviose mimics of the coumarin inhibitor of gyrase B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9259-9262; (c) Musicki, B.; Periers, A.-M.; Laurin, P.; Ferroud, D.; Benedetti, Y.; Lachaud, S.; Chatreux, F.; Haesslein, J.-L.; Iltis, A.; Pierre, C.; Khider, J.; Tessot, N.; Airault, M.; Demassej, J.; Dupuis-Hamelin, C.; Lassaigne, P.; Bonnefoy, A.; Vicat, P.; Klich, M. Improved antibacterial activities of the coumarin antibiotics bearing 5',5'-dialkylnoviose: biological activity of RU79115. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1695-1699; (d) Ferroud, D.; Collard, J.; Klich, M.; Dupuis-Hamelin, C.; Mauvais, P.; Lassaigne, P.; Bonnefoy, A.; Musicki, B. Synthesis and biological evaluation of coumarin-carboxylic acids as inhibitors of gyrase B. L-rhamnose as an effective substitute for L-noviose. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2881-2886.
- 19) Garazd, Y. L.; Kornienko, E. M.; Maloshtan, L. N.; Garazd, M. M.; Khilya, V. P. Modified coumarins. 17. Synthesis and anticoagulant activity of 3,4-cycloannulated coumarin D-glycopyranosides. *Chem. Nat. Comp.* **2005**, *41*, 508-512.

-
- 20) Burlison, J. A.; Avila, C.; Vielhauer, G.; Lubbers, D. J.; Holzbeierlein, J.; Blagg, B. S. J. Development of novobiocin analogues that manifest anti-proliferative activity against several cancer cell lines. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2130-2137.
- 21) Coleman, R. S.; Berg, M. A.; Murphy, C. J. Coumarin base-pair replacement as a fluorescent probe of ultrafast DNA dynamics. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3450-3456.
- 22) (a) Baturen, D.; Batirov, E. K.; Malikov, V. M. Haplophylum dauricum coumarins. 5,7-dihydroxycoumarin and its C-glucoside. *Khim. Prir. Soedin.* **1982**, 650-651; (b) Hirakura, K.; Saida, I.; Fukai, T.; Nomura, T. Mulberroside B, a new C-glucosylcoumarin from the cultivated mulberry tree (*Morus Ihou Koidz*). *Heterocycles* **1985**, *23*, 2239-2242.
- 23) (a) Saha, N.N.; Desai, V.N.; Dhavale, D.D. A synthesis of new coumarin C-glycosyl derivatives. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1715-1719; (b) Alonso, M. T.; Brunet, E.; Hernandez, C.; Rodriguez-Ubis, J. C. Synthesis and complexation properties of 3-aryl coumarin crown ethers. A new class of photoactive macrocycles. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7465-7468; (c) Bigi, F.; Chesini, L.; Maggi, R.; Sartori, G. Montmorillonite KSF as an inorganic, water stable, and reusable catalyst for the Knoevenagel synthesis of coumarin-3-carboxylic acids. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1033-1035.
- 24) (a) Mahling, J.-A.; Schmidt, R. R. Synthesis of a coumarin C-glucoside. *Liebigs Ann.* **1995**, 467-469; (b) Ishii, H.; Ishikawa, T.; Wada, H.; Miyazaki, Y.; Kaneko, Y.; Harayama, T. Synthetic studies on naturally occurring coumarins. II. Synthesis of 6,7-dimethoxy- and 7,8-dimethoxy-5-[(E)-3-oxo-1-butenyl]coumarins. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2614-2619; (c) Minami, T.; Matsumoto, Y.; Nakamura, S.; Koyanagi, S.; Yamaguchi, M. 3-Vinylcoumarins and 3-vinylchromenes as dienes. Application to the synthesis of 3,4-fused coumarins and chromenes. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 167-173; (d) Mali, R. S.; Sandhu, P. K.; Manekar-Tilve, A. Efficient synthesis of 6-prenylcoumarins; total syntheses of suberosin, toddaculin, O-methylapigravin (O-methylbrosiperin) and O-methylbalsamiferone. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 251-252.

-
- 25) (a) Trkovnik, M.; Ivezi, Z. Syntheses of some new coumarin-quinolone carboxylic acids. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, *37*, 137-141.
- 26) (a) Bose, P.; Banerji, J. Synthesis of 4-phenylcoumarins. *Indian J. Chem.* **1990**, *29B*, 422-424; (b) Laufer, M. C.; Hausmann, H.; Holderich, W. F. Synthesis of 7-hydroxycoumarin by Pechmann reaction using Nafion resin/silica nanocomposites as catalyst. *J. Catal.* **2003**, *218*, 315-320; (c) Frère, S.; Thiéry, V.; Besson, T. Microwave acceleration of the Pechmann reaction on graphite/montmorillonite K10: application to the preparation of 4-substituted 7-aminocoumarins. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2791-2794.
- 27) Madkour, H.M.F. Synthesis and reactions of some 3-cyano-4-methylcoumarins. *Heterocycles*, **1993**, *36*, 947-959.
- 28) Fall, Y.; Teran, C.; Teijeira, M.; Santana, L.; Uriarte, E. Synthesis of new 4-cylohexylcoumarin derivatives. *Synthesis* **2000**, 643-645.
- 29) (a) Chatterjee, A. K.; Toste, D. F.; Goldberg, S. D.; Grubbs, R. H. Synthesis of coumarins by ring-closing metathesis. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 421-425; (b) Nguyen Van, T.; Debenedetti, S.; De Kimpe, N. Synthesis of coumarins by ring-closing metathesis using Grubbs' catalyst. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4199-4201.
- 30) (a) Trost, B. M.; Toste, D. F. A new palladium-catalyzed addition: A mild method for the synthesis of coumarins. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6305-6306; (b) Trost, B. M.; Toste, F. D.; Greenman, K. Atom Economy. Palladium-catalyzed formation of coumarins by addition of phenols and alkynoates *via* net C-H insertion. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4518-4526.
- 31) (a) Catellani, M.; Chiusoli, G. P.; Fagnola, M. C.; Solari, G. A new palladium-catalyzed synthesis of 3,4-disubstituted coumarins from 3-alkenoates of ortho-iodophenol, phenylacetylene and carbon monoxide. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5923-5926; (b) Catellani, M.; Chiusoli, G. P.; Fagnola, M. C.; Solari, G. Intramolecular cyclization of ortho-iodophenyl 3-butenolate to 4-methylcoumarin: catalysis by palladium complexes. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5919-5922; (c) Catellani, M.; Chiusoli, G. P.; Marzolini, G.; Rossi, E. Designing a catalytic

-
- synthesis of 4-methylcoumarin from ortho-iodophenyl 3-butenolate: ring closure and isomerization control. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *525*, 65-69.
- 32) Kadnikov, D. V.; Larock, R. C. Palladium-catalyzed carbonylative annulation of terminal alkynes: synthesis of coumarins and 2-quinolones. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 425-435.
- 33) (a) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Moro, L.; Pace, P. Stereo- and regioselective palladium-catalyzed hydroarylation and hydrovinylation of functionalised alkynes: a route to substituted *Z*-2-cinnamyl esters, 3-chromen-2-ols, and coumarins. *Synlett* **1997**, 1367-1370; (b) Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; De Salve, I.; Fabrizi, G.; Parisi, L. M. Synthesis of coumarins in a molten *n*-Bu₄NOAc/*n*-Bu₄NBr mixture through a domino Heck reaction/cyclization process. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 308-312.
- 34) Ulgheri, F.; Marchetti, M.; Piccolo, O. Enantioselective synthesis of (*S*)- and (*R*)-tolterodine by asymmetric hydrogenation of a coumarin derivative obtained by a Heck reaction. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6056-6059.
- 35) Jia, C.; Piao, D.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. New method for the preparation of coumarins and quinolinones *via* Pd-catalyzed intramolecular hydroarylation of C-C triple bonds. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7516-7522.
- 36) (a) Bililign, T.; Griffith, B. R.; Thorson, J. S. Structure, activity, synthesis and biosynthesis of aryl-*C*-glycosides. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 742-760.
- 37) Giguère, D.; Patnam, R.; Juarez-Ruiz, J. M.; Neault, M.; Roy, R. Catalytic synthesis of novel 4-*C*-glycosyl coumarins using a domino Heck reaction/lactonization process. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4254-4257.
- 38) Erkkilä, A.; Pihko, P. M. Mild organocatalytic α -methylenation of aldehydes. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2538-2541.
- 39) Massi, A.; Nuzzi, A.; Dononi, A. Microwave-assisted organocatalytic anomerization of α -*C*-glycosyl aldehydes and ketones. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10279-10282.
- 40) Hon, Y.-S.; Chang, F.-F.; Lu, L.; Lin, W.-C. Preparation of α -substituted acroleins *via* the reaction of aldehyde or the corresponding ozonide with

- dihalomethane and diethylamine. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5233-5246; (b) Hon, Y.-S.; Liu, Y.-W.; Hsieh, C.-H. Dibromomethane as one-carbon source in organic synthesis: a versatile methodology to prepare the cyclic and acyclic α -methylene or α -keto acid derivatives from the corresponding terminal alkenes. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4837-4860; (c) Hon, Y.-S.; Hsu, T.-R.; Chen, C.-Y.; Lin, Y.-H.; Chang, F.-J.; Hsieh, C.-H.; Szu, P.-H. Dibromomethane as one-carbon source in organic synthesis: microwave-accelerated α -methylenation of ketones with dibromomethane and diethylamine. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1509-1520.
- 41) Lichtenthaler, F. W.; Lergenmuller, M.; Schwidetzky, S. C-glycosidation of a 2-ketohexosyl bromide with electrophilic, radical, and nucleophilic anomeric carbons. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3094-3103.
- 42) Brakta, M.; Farr, R. N.; Chaguir, B.; Massiot, G.; Lavaud, C.; Anderson, W. R. Jr.; Sinou, D.; Daves, G. D. Jr. Assignment of anomeric configuration of C-glycosides and C-glycofuranosides. A ^1H , ^{13}C , and nuclear Overhauser enhancement spectrometric study. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2992-2998.
- 43) Douelle, F.; Capes, A. S.; Greaney, M. F. Highly diastereoselective synthesis of vicinal quaternary and tertiary stereocenters using iodo-aldol cyclization. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1931-1934.
- 44) Ikeda, M.; El Bialy, S. A. A.; Yakura, T. Synthesis of heterocycles using the intramolecular Heck reaction involving a « formal » anti-elimination process. *Heterocycles* **1999**, *51*, 1957-1970.
- 45) Giguère, D.; Cloutier, C.; Roy, R. Domino Heck/lactonization-catalyzed synthesis of 3-C-linked mannopyranosyl coumarins. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8480-8483.
- 46) (a) Dwek, R. A. Glycobiology: Toward understanding the function of sugars. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683-720; (b) Bertozzi, C. R.; Kiessling, L. L. Chemical glycobiology. *Science* **2001**, *291*, 2357-2364.
- 47) (a) Varki, A. Biological roles of oligosaccharides: All of the theories are correct. *Glycobiology* **1997**, *3*, 97-130; (b) Dwek, R. A. Biological importance of glycosylation. *Dev. Biol. Stand.* **1998**, *96*, 43-47; (c) Lee, Y. C.; Lee, R. T.

-
- Carbohydrate-protein interactions: basis of glycobiology. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 321-327.
- 48) (a) Mann, D. A.; Kanai, M.; Maly, D. J.; Kiessling, L. L. Probing low affinity and multivalent interactions with surface plasmon resonance: Ligands for Concanavalin A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10575-10582; (b) Dam, T. K.; Roy, R.; Pagé, D.; Brewer, C. F. Thermodynamic binding parameters of individual epitopes of multivalent carbohydrates to Concanavalin A as determined by “reverse” isothermal titration microcalorimetry. *Biochemistry* **2002**, *41*, 1359-1363.
- 49) (a) Lundquist, J. L.; Toone, E. J. The cluster glycoside effect. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 555-578; (b) Chabre, Y. M.; Roy, R. The chemist’s way to prepare multivalency. In *The Sugar Code. Fundamentals of Glycosciences*, Hans-Joachim Gabius, Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, Weinheim, **2009**, pp 53-69; (c) Kiessling, L. L.; Getswicki, J. E.; Strong, L. E. Synthetic multivalent ligands as probes of signaling transduction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2348-2368.
- 50) Mammen, M.; Choi, S.-K.; Whitesides, G.-M. Polyvalent interactions in biological systems: Implications for design and use of multivalent ligands and inhibitors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2754-2794.
- 51) a) Kiessling, L. L.; Gestwicki, J. E.; Strong, L. E. Synthetic multivalent ligands in the exploration of cell-surface interactions. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 696-703; b) Kiessling, L. L.; Strong, L. E.; Gestwicki, J. E. Principles from multivalent ligand design. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2000**, *35*, 321-330.
- 52) (a) Imberty, A.; Chabre, Y. M.; Roy, R. Glycomimetics and glycodendrimers as high affinity microbial anti-adhesins. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7490-7499; (b) Kitov, P. I.; Sadowska, J. M.; Mulvey, G.; Armstrong, G. D.; Ling, H.; Pannu, N. S.; Read, R. J.; Bundle, D. R. Shiga-like toxins are neutralized by tailored multivalent carbohydrate ligands. *Nature* **2000**, *403*, 669-672; (c) Mammen, M.; Dahmann, G.; Whitesides, G. M. Effective inhibitors of hemagglutination by Influenza virus synthesized from polymers having active ester groups. Insight into

-
- mechanism of inhibition. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4179-4190; (d) Howorka, S.; Nam, J.; Bayley, H.; Kahne, D. Stochastic detection of monovalent and bivalent protein-ligand interactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 842-846; (e) Arya, P.; Kutterer, K. M. K.; Qin, H.; Roby, J.; Barnes, M. L.; Kim, J. M.; Roy, R. Diversity of C-linked neoglycopeptides for the exploration of subsite-assisted carbohydrate binding interactions. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1127-1132; (f) Pieters, R. J. Maximising multivalent effects in protein-carbohydrate interactions. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2013-2025.
- 53) Roussel, P.; Lamblin, G. The glycosylation of airway mucins in cystic fibrosis and its relationship with lung infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2003**, *535*, 17-32.
- 54) (a) Gilboa-Garber, N. The biological functions of *Pseudomonas aeruginosa* lectins. *Lectins: Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*, Eds. de Gruyter, W.; Berlin, **1983**, *3*, 495-502; (b) Schustler, M.; Lostroh, C. P.; Ogi, T.; Greenberg, E. P. Identification, timing, and signal specificity of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-controlled genes: A transcriptome analysis. *J. Bacteriol.* **2003**, *185*, 2066-2079; (c) Winzer, K.; Falconer, C.; Garber, N. C.; Diggle, S. P.; Camara, M.; Williams, P. The *Pseudomonas aeruginosa* lectins PA-IL and PA-IIL are controlled by quorum sensing and by RpoS. *J. Bacteriol.* **2000**, *182*, 6401-6411; (d) Diggle, S. P.; Stacey, R. E.; Dodd, C.; Cámara, M.; Williams, P.; Winzer, K. The galactophilic lectin, LecA, contributes to biofilm development in *Pseudomonas aeruginosa*. *Environ. Microbiol.* **2006**, *8*, 1095-1104.
- 55) Imberty, A.; Wimmerova, M.; Mitchell, E. P.; Gilboa-Garber, N. Structures of the lectins from *Pseudomonas aeruginosa*: Insights into the molecular basis for host glycan recognition. *Microbes Infect.* **2004**, *6*, 221-228.
- 56) (a) Bajolet-Laudinat, O.; Girod-de Bentzmann, S.; Tournier, J. M.; Madoulet, C.; M.; Plotkowski, C.; Chippaux, C.; Puchelle, E. Cytotoxicity of *Pseudomonas aeruginosa* internal lectin PA-IL to respiratory epithelial cells in primary culture. *Infect. Immun.* **1994**, *62*, 4481-4487; (b) Kirkeby, S.; Wimmerova, M.; Moe, D.; Hansen, A. K. The mink as an animal model for *Pseudomonas aeruginosa*

-
- adhesion: Binding of the bacterial lectins (PA-IL and PA-IIL) to neoglycoproteins and to sections of pancreas and lung tissues from healthy mink. *Microbes Infect.* **2007**, *9*, 566-573.
- 57) Laughlin, R. S.; Musch, M. W.; Hollbrook, C. J.; Rocha, F. M.; Chang, E. B.; Alverdy, J. C. The key role of *Pseudomonas aeruginosa* PA-IL on experimental gut-derived sepsis. *Ann. Surg.* **2000**, *232*, 133-142.
- 58) Avichezer, D.; Katcoff, D. J.; Garber, N. C.; Gilboa-Garber, N. Analysis of the amino acid sequence of the *Pseudomonas aeruginosa* galactophilic PA-I lectin. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 23023-23027.
- 59) Garber, N.; Guempel, U.; Belz, A.; Gilboa-Garber, N.; Doyle, R. J. On the specificity of the D-galactose-binding lectin (PA-I) of *Pseudomonas aeruginosa* and its strong binding to hydrophobic derivatives of D-galactose and thiogalactose. *Biochim. Biophys. Acta* **1992**, *1116*, 331-333.
- 60) (a) Karaveg, K.; Liu, Z. J.; Tempel, W.; Doyle, R. J.; Rose, J. P.; Wang, B. C. Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of lectin-1 from *Pseudomonas aeruginosa*. *Acta Crystallogr. Sect. D: Biol. Crystallogr.* **2003**, *59*, 1241-1242; (b) Cioci, G.; Mitchell, E. P.; Gautier, C.; Wimmerova, M.; Sudakevitz, D.; Pérez, S.; Gilboa-Garber, N.; Imberty, A. Structural basis of calcium and galactose recognition by the lectin PA-IL of *Pseudomonas aeruginosa*. *FEBS Lett.* **2003**, *555*, 297-301.
- 61) Chen, C.-P.; Song, S.-C.; Gilboa-Garber, N.; Chang, K. S. S.; Wu, A. M. Studies on the binding site of the galactose-specific agglutinin Pa-IL from *Pseudomonas aeruginosa*. *Glycobiology* **1998**, *8*, 7-16.
- 62) Gilboa-Garber, N.; Sudakevitz, D.; Sheffi, M.; Sela, R.; Levene, C. PA-I and PA-II lectin interactions with the ABO(H) and P blood group glycosphingolipid antigens may contribute to the broad spectrum adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to human tissues in secondary infections. *Glycoconjugate J.* **1994**, *11*, 414-417.
- 63) (a) Blanchard, B.; Nurisso, A.; Hollville, E.; Tétaud, C.; Wiels, J.; Pokorna, M.; Wimmerova, M.; Varrot, A.; Imberty, A. Structural basis of the preferential

-
- binding for globo-series glycosphingolipids displayed by *Pseudomonas aeruginosa* lectin I. *J. Mol. Biol.* **2008**, *383*, 837-853; (b) Lanne, B.; Ciopraga, J.; Bergstrom, J.; Motas, C.; Karlson, K. Binding of the galactose-specific *Pseudomonas aeruginosa* lectin, PA-I, to glycosphingolipids and other glycoconjugates. *Glycoconjugate J.* **1994**, *11*, 292-298.
- 64) Deguise, I.; Lagnoux, D.; Roy, R. Synthesis of glycodendrimers containing both fucoside and galactoside residues and their binding properties to PA-IL and PA-IIL lectins from *Pseudomonas aeruginosa*. *N. J. Chem.* **2007**, *31*, 1321-1331.
- 65) Moni, L.; Pourceau, G.; Zhang, J.; Meyer, A.; Vidal, S.; Souteyrand, E.; Dondoni, A.; Morvan, F.; Chevlot, Y.; Vasseur, J.-J.; Marra, A. Design of triazole-tethered glycoclusters exhibiting three different spatial arrangements and comparative study of their affinities towards PA-IL and RCA 120 by using a DNA-based glycoarray. *ChemBioChem* **2009**, *10*, 1369-1378.
- 66) Travaux de maîtrise non-publiés, groupe de Roy.
- 67) Roy, R.; Tropper, F. D.; Cao, S.; Kim, J. M. Phase transfer catalysis (PTC). *Advances in Chemistry Series 659; American Chemical Society*, **1997**, pp 163-180.
- 68) Giguère, D.; Sato, S.; St-Pierre, C.; Sirois, S.; Roy, R. Aryl *O*- and *S*-galactosides and lactosides as specific inhibitors of human galectins-1 and -3: Role of electrostatic potential at O-3. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1668-1672
- 69) Giguère, D.; Bonin, M.-A.; Cloutier, P.; Patnam, R.; St-Pierre, C.; Sato, S.; Roy, R. Synthesis of stable and selective inhibitors of human galectin-1 and -3. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *16*, 7811-7823.
- 70) (a) Dedola, S.; Nepogodiev, S. A.; Field, R. A. Recent application of the CuI-catalyzed Huisgen azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition reaction in carbohydrate chemistry. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1006-1017; (b) Santoyo-Gonzalez, F.; Hernandez-Mateo, F. Azide-alkyne 1,3-dipolar cycloadditions: a valuable tool in carbohydrate chemistry. *Top. Heterocycl. Chem.* **2007**, *7*, 133-177.

-
- 71) (a) Uchiyama, T.; Vassilev, V. P.; Kajimoto, T.; Wong, W.; Huang, H.; Lin, C. C.; Wong, C.-H. Design and synthesis of sialyl Lewis X mimetics. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5395-5396; (b) Uchiyama, T.; Woltering, T. J.; Wong, W.; Lin, C. C.; Kajimoto, T.; Takebayashi, M.; Weitz-Schmidt, G.; Asakura, T.; Noda, M.; Wong, C.-H. Design and synthesis of C-linked fucosides as inhibitors of E-selectin. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1149-1156.
- 72) Carpino, L. A.; Imazumi, H.; El-Faham, A.; Ferrer, F. J.; Zhang, C.; Lee, Y.; Foxman, B. M.; Henklein, P.; Hanay, C.; Mügge, C.; Wenschuh, H.; Klose, J.; Beyermann, M.; Bienert, M. The uronium/guanidium peptide coupling reagents: finally the true uronium salts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 441-445.
- 73) (a) Dourtoglou, V.; Ziegler, J.-C.; Gross, B. L'hexafluorophosphate de O-benzotriazolyl-N,N-tétraméthyluronium: Un réactif de couplage peptidique nouveau et efficace. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1269-1272; (b) Dourtoglou, V.; Ziegler, J.-C.; Gross, B. O-Benzotriazolyl-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate as coupling reagent for the synthesis of peptides of biological interest. *Synthesis* **1984**, 572-574; (c) So-Yeop, H.; Young-Ah, K. Recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447-2467.
- 74) Carboni, B.; Benalil, A.; Vaultier, M. Aliphatic amino azides as key building blocks for efficient polyamine syntheses. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3736-3741.
- 75) (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599; (b) Wu, P.; Feldman, A. K.; Nugent, A. K.; Hawker, C. J.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Fréchet, J. M. J.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. Efficiency and fidelity in a click-chemistry route to triazole dendrimers by the copper(I)-catalyzed ligation of azides and alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928-3932; (c) Meldal, M.; Tomøe, C. W. Cu-Catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015.

-
- 76) Chabre, Y. M.; Contino-Pépin, C.; Placide, V.; Shiao, T. C.; Roy, R. Expeditive synthesis of glycodendrimer scaffolds based on versatile TRIS and mannoside derivatives. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5602-5605.
- 77) Wu, D.; Chen, A.; Johnson, C. S. Jr. An improved diffusion-ordered spectroscopy experiment incorporating bipolar-gradient pulses. *J. Magn. Reson. Series A* **1995**, *115*, 260-264.
- 78) Christensen, T.; Toone, E. J. Calorimetric evaluation of protein-carbohydrate affinities. *Methods Enzymol.* **2003**, *362*, 486-504.
- 79) Dam, T. K.; Brewer, C. F. Thermodynamic studies of lectin-carbohydrate interactions by isothermal titration calorimetry. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 387-430.

Chapitre 5. Partie expérimentale

5.1. Notes générales

Instrumentation

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre JASCO-1010 à 25 °C. Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés avec un spectrophotomètre FTIR Bomem-Hartmann & Braun, MB-series. Les échantillons solides ont été mélangés à du KBr et moulés sous forme de pastille. Les échantillons huileux ont été déposés directement sur une pastille de NaCl. Seules les bandes intenses et/ou significatives sont listées. L'ozone a été généré à partir d'un appareil Welsbach Ozonator T-408 (Welsbach Corp., Philadelphia, PA). Les excès énantiomériques des HDA ont été déterminés à l'aide d'un HPLC Varian Prostar modèle 240 (Sér. 00145), avec une colonne chirale Bakerbon HPLC Columns J. T. Baker Inc, DNBPG (covalent) Chiral 5 μm , Standard Analytical 4.6 x 250 mm (Lot. F30089-09), jumelé avec un détecteur UV (UV-vis. 229 nm).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été pris en solution avec des appareils Variant 300 et 600 MHz pour les protons (^1H) et 75 et 150 Hz pour les carbones (^{13}C). Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) selon l'échelle δ et référés au solvant utilisé (7.27 ppm pour le CDCl_3 , 4.80 pour le D_2O , 3.30 pour le CD_3OD , 2.05 pour le $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$). Il est important de noter que de l'acétone spectro a été ajouté au D_2O pour calibré la RMN ^{13}C . Les valeurs de constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz). Les symboles employés pour décrire la multiplicité des signaux sont les suivants:

s : Singulet

d : Doublet

dd : Doublet dédoublé

t : Triplet

q : Quadruplet

m : Multiplet

Les spectres de masse haute résolution ont été enregistrés en mode positif, avec un spectrophotomètre LC-MSD-Tof d'Agilent Technologies, par la technique d'ionisation par électrospray.

Chromatographie

La plupart des produits ont été purifiés par chromatographie éclairée avec du gel de silice Kieselgel 60 (Merck no 9385, 200-400 mesh). Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques d'aluminium enduites de gel de silice (Merck, Kieselgel 60F₂₅₄).

Lumière ultraviolette : Les produits possédant des chromophores absorbants dans l'ultraviolet (254 nm) sont facilement détectés en chromatographie sur couche mince.

Molybdate d'ammonium et sulfate de cérium aqueux : Les plaques de CCM sont immergées dans une solution de molybdate d'ammonium, $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, (25 g) et de sulfate de cérium, CeSO_4 (10 g) dans une solution d'acide sulfurique concentrée/eau (1:9, 1 L) et ensuite chauffées. La majorité des composés formés est détectable par l'apparition d'une tache bleue plus ou moins intense.

Détection des groupements aminés : Les fonctions amines sont révélées par l'action de la ninhydrine (2 g) dans du *n*-butanol (600 mL) et d'acide acétique (18 mL). Les plaques de CCM sont chauffées et vaporisées pour donner des taches rougeâtres pour la plupart des composés aminés.

Détection des carbonyles : Les aldéhydes et les cétones sont révélées en formant leur dérivé dinitro-2,4-phénylhydrazone. Les plaques de CCM sont immergées dans une solution à 0.5% de dinitro-2,4-phénylhydrazine dans le HCl 2N puis chauffées pour donner des taches oranges.

Détections des oléfines : Les plaques de CCM sont immergées dans une solution au KMnO_4 (3 g) dans de l'eau (300 mL) et du K_2CO_3 (20 g) puis chauffées.

Purification des solvants et réactifs

Le grade HPLC de l'acétate d'éthyle, du dichlorométhane et des hexanes a été utilisé sans autre purification. Pour les réactions qui requièrent des conditions anhydres, les solvants ont été séchés selon les méthodes spécifiques décrites dans la littérature. Le DCM a été distillé sur CaH_2 , tandis que le DMF a été distillé sur ninhydrine. Le THF et l' Et_2O ont été distillés sur Na/benzophénone. Finalement, le DCM, le DMF, l' Et_2O et le toluène ont aussi été utilisés à partir d'un système purificateur de solvant (SDS).

Le *m*CPBA a été purifié suivant la procédure suivante : 35 g de *m*CPBA (Aldrich, 77%) a été dissout dans 250 mL d'éther et la solution a été lavée (3 x 150 mL) avec une solution tampon (410 mL d'une solution 0.1 M NaOH, 250 mL d'une solution 0.2 M KH_2PO_4 et 340 mL d'eau). La phase étherée a été séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous pression réduite. Environ 17 g de *m*CPBA ont été obtenus. Le *m*CPBA est potentiellement explosif et une attention particulière doit être prise lors de ces manipulations.

Généralités

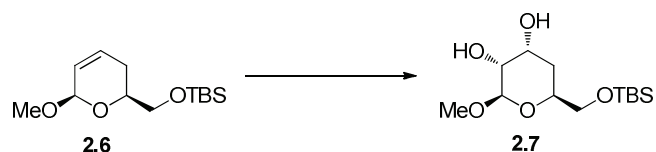
Les réactions effectuées en conditions anhydres sont réalisées sous atmosphère d'azote en utilisant de la verrerie, des seringues de verre et des aiguilles préalablement séchées à l'étuve.

5.2. Procédures expérimentales pour le Chapitre 2



(2*R*,6*S*)-6-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxyméthyl)-2-méthoxy-2,5-dihydropyranne (2.6).

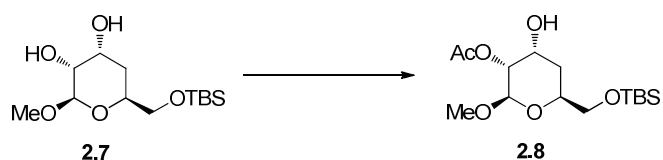
Le composé **2.4** (240 μ L, 2.37 mmol) a été ajouté goutte-à-goutte à un mélange du composé **2.5** (360 μ L, 2.13 mmol), du catalyseur de Cr(III) **1.79** (160 mg, 16.0 μ mol) et de tamis moléculaire 4 Å (20.0 mg) à 0 °C. Le mélange a été agité 1 h à 0 °C et 16 h à 24 °C. Une distillation au Kùgelrohr du milieu réactionnel a permis d'obtenir le composé **2.6** (491 mg, 89%), isolé sous forme d'huile incolore. L'excès énantiomérique (>99%) a été déterminé à l'aide d'un GC avec une colonne chirale DNBPG ((covalent) Chiral 5 μ m, Standard Analytical 4.6 x 250 mm, gradient d'éluion: MeOH:CH₃CN (5% H₂O), (0.05% TFA) (1:4) \rightarrow MeOH:CH₃CN (5% H₂O), (0.05% TFA) (1:1), 1 mL/min, 30 °C, t_r **2.6** 4.2 min, t_r *ent*-**2.6** 5.2 min). R_f 0.37 (AcOEt:hexanes 1:5); $[\alpha]_D -55.1$ (c 1.1, CHCl₃), $[\alpha]_D$ Litt. +55.3 (c 1.1, CDCl₃);¹ RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 0.02 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 2.00-2.04 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.60 (dd, $J = 6.5, 10.2$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 5.5, 10.3$ Hz, 1H), 3.80 (q, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.95-4.96 (m, 1H), 5.57-5.61 (m, 1H), 5.88-5.94 (m, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 128.2, 126.7, 97.4, 72.3, 65.2, 54.9, 26.5, 25.7 (3x), 18.1, -5.4, -5.5; SMHR m/z calculée pour C₁₃H₂₆O₃Si [M+Na]⁺ 281.1543, trouvée 281.1541.



Méthyl 6-*O*-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-4-désoxy- β -*D*-ribo-hexopyrannoside (2.7).

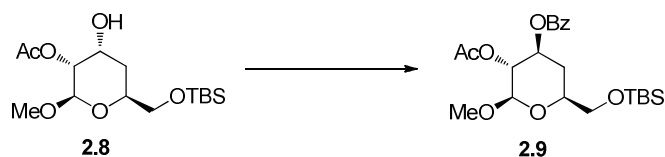
À une solution du composé **2.6** (252 mg, 0.974 mmol) dans un mélange acétone/eau (4:1, 9.7 mL, 0.1 M), ont été ajoutés du NMO (285 mg, 2.43 mmol) et du OsO₄ (4% dans l'eau, 370 μ L, 0.0580 mmol). La solution résultante a été agitée à 24 °C pendant 16 h, puis du NaHSO₃ 10 % aqueux (5 mL) a été ajouté au milieu réactionnel, agité pendant 5

min et dilué par l'addition d'AcOEt (10 mL). La phase organique a été séparée et la phase aqueuse a été extraite avec l'AcOEt (5 x 10 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:1) pour donner le composé **2.7** (200 mg, 70%), isolé sous forme d'huile incolore: R_f 0.21 (AcOEt:hexanes 1:1); $[\alpha]_D$ -47.1 (c 0.7, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 0.03 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.86-1.90 (m, 1H), 3.14 (s, 1H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.54-3.59 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.88-3.93 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 101.3, 71.6, 71.1, 67.3, 65.6, 56.6, 33.5, 25.7 (3x), 18.2, -5.4 (2x); IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3420; SMHR m/z calculée pour C₁₃H₂₈O₅Si [M+Na]⁺ 315.1603, trouvée 315.1602.

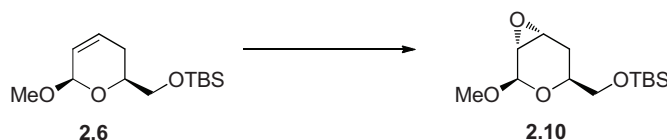


Méthyl 2-O-acétyl-6-O-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-4-désoxy- β -D-ribohexopyrannoside (2.8). À une solution du composé **2.7** (200 mg, 0.685 mmol) dans le DCM (6.8 mL, 0.10 M), ont été ajoutés de la pyridine (10 μ L, 0.11 mmol), du DMAP (10 mg) et de l'Ac₂O (64 μ L, 0.68 mmol). Le mélange a été agité pendant 50 min à 24 °C et puis de l'eau (5 mL) a été ajouté. Les deux phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du DCM (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (1 x 10 mL) puis de saumure (1 x 10 mL). La solution organique a été séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 2:1) pour donner le composé **2.8** (176 mg, 77%), isolé sous forme d'huile incolore: R_f 0.67 (AcOEt:hexanes 2:1); $[\alpha]_D$ -61.7 (c 0.9, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 0.02 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.83-1.89 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.49 (br s, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.49-3.56 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.91-3.98 (m, 1H), 4.23 (br s, 1H), 4.61-4.69 (m, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 169.8, 98.8, 73.0, 70.8, 66.2, 65.4, 56.2, 33.7,

25.7 (3x), 20.9, 18.2, -5.4 (2x); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3484, 1741; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 357.1708, trouvée 357.1704.

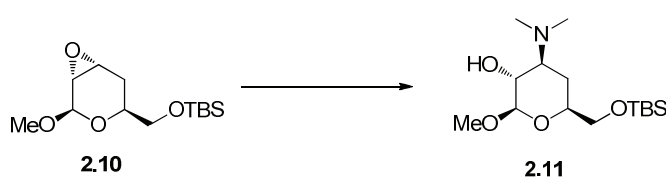


Méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzoyl-6-O-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-4-désoxy- β -D-xylohexopyranoside (2.9). À une solution du composé **2.8** (37 mg, 0.11 mmol) dans le toluène (1 mL, 0.1 M), ont été ajoutés de l'acide benzoïque (16 mg, 0.13 mmol) et de la triphénylphosphine (57 mg, 0.218 mmol). Par la suite, le DIAD (45 μL , 0.22 mmol) a été ajouté goutte-à-goutte à 24 °C et le mélange a été agité pendant 40 min à 24 °C. 10 mL d'AcOEt a été ajouté au mélange et la phase organique a été lavée avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (2 x 2 mL) puis de saumure (2 x 2 mL). La solution organique a été séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 4:1) pour donner le composé **2.9** (39 mg, 82%), isolé sous forme d'huile incolore: R_f 0.55 (hexanes:AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} +15.6$ (c 1.0, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 0.08 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.57-1.68 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.32-3.49 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.64-3.79 (m, 2H), 3.80-3.83 (m, 1H), 4.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.05-5.08 (m, 1H), 5.11-5.23 (m, 1H), 7.44 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.54-7.59 (m, 1H), 8.00 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 169.9, 165.9, 133.2, 129.7 (2x), 129.6, 128.4 (2x), 101.8, 72.3 (2x), 72.0, 65.3, 56.6, 33.0, 25.8 (3x), 20.8, 18.3, -5.4 (2x); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 1751, 1724; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 461.1971, trouvée 461.1960.

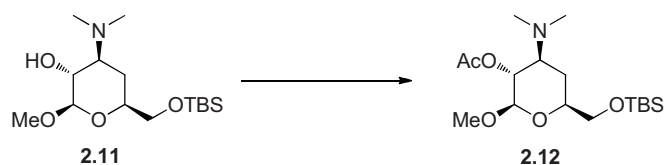


Méthyl 2,3-anhydro-6-O-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-4-désoxy- β -D-xylohexopyranoside (2.10). À une solution du composé **2.6** (298 mg, 1.15 mmol), dans le DCM (11.5 mL, 0.1 M), a été ajoutée du *m*CPBA (préalablement purifié, 775 mg, 3.46

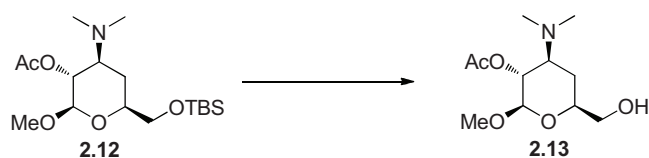
mmol) à 0 °C. Le mélange a été agité à 24 °C pendant 16 h et une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (10 mL) a été ajoutée. La phase organique a été séparée et la phase aqueuse a été extraite avec le DCM (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 8:1) pour donner le composé **2.10** (221 mg, 70%), isolé sous forme d'huile incolore: R_f 0.43 (hexanes:AcOEt 6:1); $[\alpha]_D$ -58.9 (c 0.9, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 0.05 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.69-1.82 (m, 1H), 2.03-2.09 (m, 1H), 3.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.36-3.37 (m, 1H), 3.54 (m, 3H), 3.57-3.59 (m, 1H), 3.60-3.68 (m, 2H), 4.70 (br s, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 98.9, 67.5, 65.7, 56.6, 53.4, 51.1, 27.1, 25.8, 18.3 (3x), -5.3 (2x); IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 2928, 1096, 837; SMHR m/z calculée pour C₁₃H₂₄O₄Si [M+Na]⁺ 297.1493, trouvée 297.1492.



Méthyl 6-*O*-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-3,4-didésoxy-3-(diméthylamino)- β -D-xylohexopyrannoside (2.11). Le composé **2.10** (193 mg, 0.703 mmol) a été dissout dans une solution commerciale de diméthylamine (33% dans l'éthanol, 7 mL, 0.1 M) et agité à 24 °C pendant 3 jours. Le mélange a été concentré sous pression réduite et le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (DCM:MeOH 10:1) pour donner le composé **2.11** (191 mg, 85%), isolé sous forme d'huile incolore: R_f 0.26 (MeOH:DCM 9:1); $[\alpha]_D$ -11.5 (c 0.57, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.17-1.29 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.51-2.60 (m, 1H), 2.84 (br s, 1H), 3.22 (dd, J = 7.5, 7.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.45-3.61 (m, 2H), 3.76 (dd, J = 5.2, 5.5 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H); NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 104.9, 74.1, 70.1, 65.9, 65.1, 56.6, 40.3 (2x), 25.8 (3x), 23.5, 18.3, -5.3 (2x); IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 2929, 1653, 1096; SMHR m/z calculée pour C₁₅H₃₃NO₄Si [M+H]⁺ 320.2252, trouvée 320.2258.

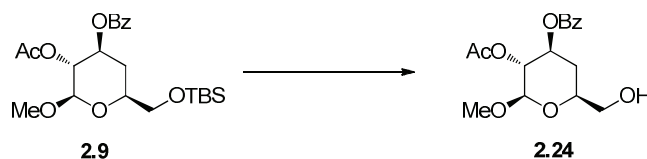


Méthyl 2-*O*-acétyl-6-*O*-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-3,4-didésoxy-3-(diméthylamino)- β -D-xylo-hexopyrannoside (2.12). À une solution du composé **2.11** (134 mg, 0.432 mmol), dans la pyridine (15 mL), a été ajoutée de l'Ac₂O (7 mL). Le mélange a été agité pendant 3 h à 24 °C et de l'eau (20 mL) a été ajouté. La phase organique a été séparée et la phase aqueuse a été extraite avec le DCM (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (1 x 10 mL) et de saumure (1 x 10 mL). La phase organique a été séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (DCM:MeOH 20:1) pour donner le composé **2.12** (156 mg, quant.), isolé sous forme d'huile incolore: *R_f* 0.37 (MeOH:DCM 9:1); [α]_D -20.3 (*c* 1.2, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 0.07 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.26-1.41 (m, 1H), 1.83-1.89 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.74-2.83 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.43-3.53 (m, 1H), 3.57-3.62 (m, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 7.4, 7.5 Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 170.1, 103.1, 73.8, 70.8, 65.8, 62.9, 56.4, 40.5 (2x), 29.7, 25.8 (3x), 21.3, 18.3, -5.3 (2x); IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 1749; SMHR *m/z* calculée pour C₁₇H₃₅NO₅Si [M+H]⁺ 362.2357, trouvée 362.2365.

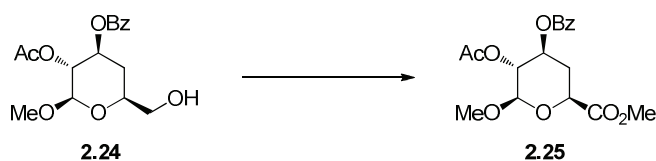


Méthyl 2-*O*-acétyl-3,4-didésoxy-3-(diméthylamino)- β -D-xylo-hexopyrannoside (2.13). À une solution du composé **2.12** (137 mg, 0.381 mmol) dans le THF (3.8 mL, 0.10 M), a été ajoutée le TBAF (1 M dans le THF, 0.763 mL, 0.763 mmol). La solution a été agitée pendant 30 min à 24 °C puis concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie éclairée (DCM:MeOH 10:1) pour donner le composé **2.13** (76 mg, 81%), isolé sous forme d'huile jaunâtre: *R_f* 0.22 (MeOH:DCM 9:1); [α]_D -3.7 (*c* 1.5, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.40-1.69 (m, 1H), 1.73-1.75 (m, 1H), 2.07 (s, 3H),

2.25 (s, 6H), 2.75-2.85 (m, 1H), 3.13 (br s, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.49-3.58 (m, 1H), 3.60-3.71 (m, 2H), 4.26 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.78 (dd, $J = 7.4, 7.7$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 170.1, 103.2, 73.7, 70.6, 65.1, 62.7, 56.7, 40.4 (2x), 24.6, 21.2; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3024, 1653, 1215, 1091, 776; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248.1493, trouvée 248.1495.

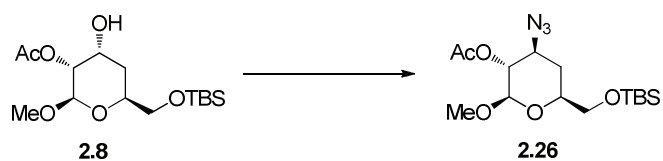


Méthyl 2-*O*-acétyl-3-*O*-benzoyl-4-désoxy- β -D-xylo-hexopyrannoside (2.24). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **2.9**. Le composé **2.24** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (94%): R_f 0.19 (AcOEt:hexanes 1:1); $[\alpha]_D +23.4$ (c 0.7, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.67-1.79 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.09-2.28 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.58-3.77 (m, 3H), 4.44 (d, $J = 7.9$ Hz), 5.06-5.12 (m, 1H), 5.16-5.24 (m, 1H), 7.43 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 169.9, 165.9, 133.3, 129.7 (2x), 129.4, 128.5 (2x), 128.5, 101.9, 72.1, 71.7, 64.7, 56.9, 32.1, 20.8; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3407, 1750, 1717; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 347.1106, trouvée 347.1101.



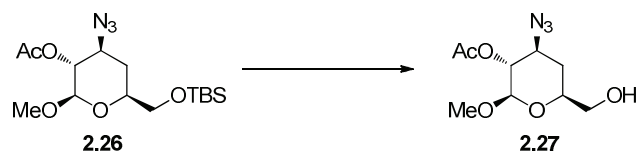
Méthyl 2-*O*-acétyl-3-*O*-benzoyl-4-désoxy- β -D-xylo-hexopyrannosiduronate de méthyle (2.25). (Étape 1) À une solution du composé **2.24** (79 mg, 0.24 mmol), dans un mélange de DCM/eau (3/1, 4.9 mL, 0.050 M), ont été ajoutés du TEMPO (7.6 mg, 0.049 mmol) et du BAIB (195 mg, 0.608 mmol). Le mélange a été agité pendant 45 min à 24 °C et 10 mL d'une solution aqueuse de Na_2SO_3 (1M) a été ajoutée, suivie d'une solution de HCl (1M) pour l'obtention d'une solution acide (pH = 2). Le mélange a été extrait avec le DCM (3 x 5 mL) et l'AcOEt (3 x 5 mL). Les phases organiques combinées ont été

séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'acide brut a été utilisé pour la prochaine étape sans purification. (Étape 2) L'acide brut a été dissout dans l'acétonitrile (4 mL) et le K₂CO₃ (40 mg, 0.27 mmol) a été ajouté suivie de MeI (0.61 mL, 9.72 mmol). Le mélange a été agité à 24 °C pendant 16 h. Le mélange a été filtré, concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:1) pour donner le composé **2.25** (52 mg, 60%), isolé sous forme d'un solide blanc: *R_f* 0.34 (AcOEt:hexanes 1:2); pf 97-98 °C (AcOEt/hexanes); [α]_D +22.6 (*c* 1.1, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.89-1.96 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.62-2.68 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.24 (dd, *J* = 2.2, 11.8 Hz), 4.46 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.11-5.25 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 169.6, 169.1, 165.7, 133.4, 129.7 (3x), 128.5 (2x), 101.9, 71.6, 71.1, 70.3, 57.0, 52.5, 33.0, 20.7; IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 1749, 1734, 1718; SMHR *m/z* calculée pour C₁₇H₂₀O₈ [M+Na]⁺ 375.1055, trouvée 375.1050.

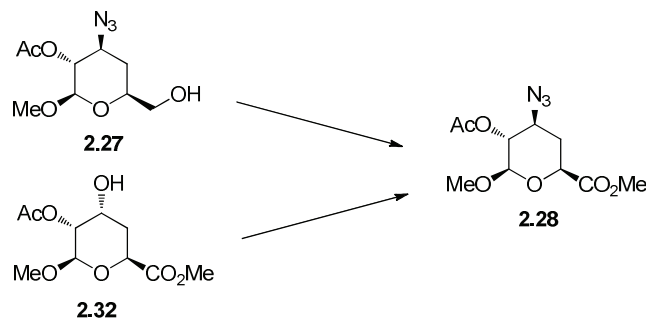


Méthyl 2-O-acétyl-3-azido-6-O-(tert-butyl diméthylsilyloxy)-3,4-didésoxy-β-D-xylohexopyranoside (2.26). À une solution du composé **2.8** (77 mg, 0.23 mmol) dans le THF (7.6 mL, 0.030 M), ont été ajoutés, à 0 °C, le DIAD (63 μL, 0.32 mmol) et la triphénylphosphine (80 mg, 0.32 mmol), suivie par une addition goutte-à-goutte de l'azoture de diphenylphosphoryle (70 μL, 0.32 mmol). La réaction a été réchauffée à 24 °C puis chauffée à 50 °C pendant 16 h. Après ce temps, la solution a été concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 3:1) pour donner le composé **2.26** (76 mg, 92%), isolé sous forme d'huile jaune: *R_f* 0.68 (AcOEt:hexanes 1:2); [α]_D -43.4 (*c* 1.1, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 0.06 (s, 9H), 0.88 (s, 6H), 1.40-1.52 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.48-3.62 (m, 3H), 3.69-3.78 (m, 1H), 4.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 9.9 Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 169.6, 101.8, 73.2, 72.9, 65.1, 60.1, 56.4, 32.8, 25.7 (3x), 20.8, 18.2, -5.4 (2x);

IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2100, 1751; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 382.1773, trouvée 382.1775.

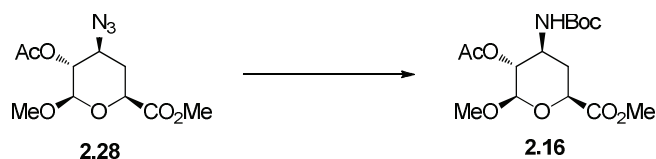


Méthyl 2-*O*-acétyl-3-azido-3,4-didésoxy- β -D-xylo-hexopyrannoside (2.27). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **2.26**. Le composé **2.27** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (93%): R_f 0.21 (AcOEt:hexanes 1:1); $[\alpha]_D$ -8.3 (c 2.1, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.55-1.67 (m, 1H), 1.95-2.09 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.53-3.74 (m, 5H), 4.32 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.75-4.81 (m, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 169.7, 101.9, 73.0, 72.8, 64.6, 59.9, 56.8, 31.9, 20.8; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3436, 2100, 1743; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 268.0908, trouvée 268.0905.

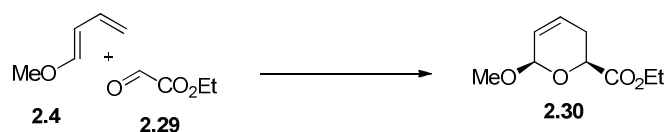


Méthyl 2-*O*-acétyl-3-azido-3,4-didésoxy- β -D-xylo-hexopyrannosiduronate de méthyle (2.28). À partir de **2.27**: Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **2.25**. Le composé **2.28** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:1) et a été isolé sous forme d'un solide blanc (57%). À partir de **2.32**: Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **2.26**. Le composé **2.28** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:1) et a été isolé sous forme d'un solide blanc (73%): R_f 0.52 (AcOEt:hexanes 1:1); p_f 112-113 $^\circ\text{C}$ (AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D$ -13.9 (c 1.5, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ

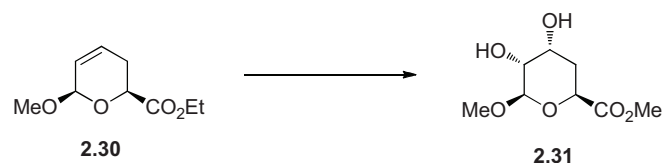
(ppm)) 1.75-1.88 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.34-2.41 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.52-3.67 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.14 (dd, $J = 2.2, 11.8$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 2.2, 7.7$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 169.4, 169.0, 101.9, 72.5, 70.9, 59.5, 56.9, 52.6, 32.9, 20.8; IR (KBr, ν (cm^{-1})) 2106, 1753, 1739; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 296.0856, trouvée 296.0863.



Méthyl 2-*O*-acétyl-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3,4-didésoxy- β -D-xylohexopyrannosiduronate de méthyle (2.16). À une solution du composé **2.28** (21 mg, 0.075 mmol), dans l'AcOEt anhydre (5 mL), a été ajouté du Pd/C 10% (5 mg). La réaction a été agitée sous une atmosphère d' H_2 gazeux à 24 °C pendant 3 h. Le di-*tert*-butyle dicarbonate (49 mg, 0.23 mmol) et la Et_3N (10 μL) ont été ajoutés et le mélange a été agité sous une atmosphère de N_2 à 24 °C pendant 16 h. Après ce temps, le mélange a été filtré et lavé avec l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées ont été concentrées sous pression réduite et purifiées par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 3:2) pour donner le composé **2.16** (24 mg, 92%), isolé sous forme de cristaux blancs: R_f 0.45 (AcOEt:hexanes 1:1); pf 156-157 °C (AcOEt/hexanes), (pf_{lit.} 158-160 °C);² $[\alpha]_{\text{D}}$ -25.1 (c 0.65, CHCl_3), ($[\alpha]_{\text{D}}^{\text{lit.}}$ -26.2 (c 0.65, CHCl_3));² RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.41 (s, 9H), 1.59-1.72 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.40-2.47 (br d, $J = 13.18$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.83-4.10 (br s, 1H), 4.14 (dd, $J = 2.2, 11.5$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 2.7, 7.4$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 170.8, 169.6, 155.2, 102.2, 79.9, 72.6, 71.3, 57.0, 52.4, 50.5, 34.4, 28.2 (3x), 20.8; IR (KBr, ν (cm^{-1})) 3362, 1741, 1689; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 370.1477, trouvée 370.1487.

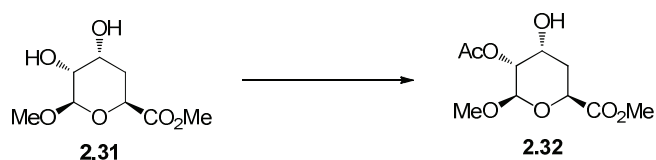


(2*S*,6*R*)-3,6-Dihydro-6-méthoxy-2*H*-pyrann-2-carboxylate d'éthyle (2.30). (–)-(*S*)-BINOL (214 mg, 0.750 mmol) a été dissout dans le DCM (1 mL) et une solution de Ti(*Oi*-Pr)₄ (106 mg, 0.375 mmol) dans le DCM (0.5 mL) a été ajouté. Le mélange a été chauffé à reflux pendant 1 h et refroidi à -30 °C. Du glyoxylate d'éthyle **2.29** (382 mg, 3.75 mmol) fraîchement distillé, dissout dans le DCM (0.5 mL) et du 1-méthoxy-1,3-butadiène **2.4** (252 mg, 3.00 mmol) dissout dans le DCM (0.5 mL) ont été ajoutés. Le mélange a été agité 2.5 h à -30 °C et réchauffé à 24 °C. Une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (20 mL) a été ajoutée et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther (5 x 30 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Une spectroscopie RMN ¹H du brut réactionnel a indiqué la présence d'un seul diastéréoisomère. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:Et₂O 8:1) pour donner le composé **2.30** (341 mg, 61%), isolé sous forme d'huile incolore. La pureté optique (95%) a été déterminée à l'aide du GC avec une colonne chirale DNBPG ((covalent) Chiral 5 μm, Standard Analytical 4.6 x 250 mm, gradient d'éluion: MeOH:CH₃CN (5% H₂O), (0.05% TFA) (1:8) → MeOH:CH₃CN (5% H₂O), (0.05% TFA) (1:1), 1 mL/min, 30 °C, *t_r* **2.30** 12.4 min, *t_r* *ent*-**2.30** 12.9 min). *R_f* 0.29 (AcOEt:hexanes 1:4); [α]_D -45.1 (*c* 1.0, CHCl₃), [α]_D Litt. +45.6 (*c* 1.0, CHCl₃);³ RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.24-2.35 (m, 1H), 2.39-2.50 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 4.12-4.26 (m, 2H), 4.34 (dd, *J* = 5.2, 6.5 Hz, 1H), 4.98-5.00 (m, 1H), 5.64 (dq, *J* = 2.0, 10.3 Hz, 1H), 5.96-6.02 (m, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 170.7, 127.6, 125.9, 97.0, 69.4, 61.0, 55.4, 25.9, 14.0; SMHR *m/z* calculée pour C₉H₁₄O₄ [M+Na]⁺ 209.0784, trouvée 209.0788.



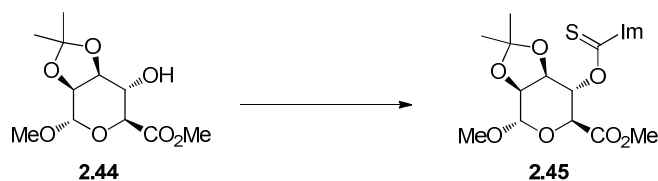
Méthyl 4-désoxy-β-D-ribo-hexopyranosiduronate de méthyle (2.31). À une solution du composé **2.30** (89 mg, 0.515 mmol), dans un mélange acétone/eau (4:1, 5 mL, 0.1 M),

ont été ajoutés du NMO (150 mg, 1.29 mmol) et du OsO₄ (4% dans l'eau, 0.196 mL). La solution résultante a été agitée à 24 °C pendant 16 h. Une solution de NaHSO₃ 10% aqueuse (5 mL) a été ajoutée au milieu réactionnel, agitée 5 min et diluée avec l'addition d'AcOEt (10 mL). La phase organique a été séparée et la phase aqueuse a été extraite avec l'AcOEt (5 x 10 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 4:1) pour donner une huile jaune qui a été dissoute dans le MeOH (5 mL). Une solution de NaOMe 1M a été ajoutée jusqu'à obtention d'un pH de 9 et le mélange a été agité 2 h. Une résine acide (IR-120) a été ajoutée pour ajuster le pH à 7 et le mélange a été filtré, concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 4:1) pour donner le composé **2.31** (68 mg, 64%), isolé sous forme d'huile incolore: *R_f* 0.18 (AcOEt:hexanes 4:1); [α]_D -4.0 (*c* 1.7, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 4.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 2.5, 11.5 Hz, 1H), 4.22 (br s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.14 (bs s, 1H), 3.05 (bs s, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 171.1, 101.6, 70.9, 69.5, 66.7, 57.2, 52.2, 33.9; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3234, 2937, 1735, 1094; SMHR *m/z* calculée pour C₈H₁₄O₆ [M+Na]⁺ 229.0683, trouvée 229.0680.

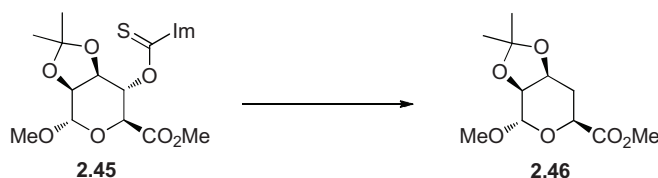


Méthyl 2-O-acétyl-4-désoxy-β-D-ribo-hexopyranosiduronate de méthyle (2.32).

Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **2.31**. Le composé **2.32** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 3:1) et a été isolé sous forme sous forme d'huile incolore (70%): *R_f* 0.45 (AcOEt:hexanes 3:1); [α]_D -1.9 (*c* 1.0, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 2.00-2.07 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.11-2.19 (m, 1H), 2.46 (br s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.31 (br s, 1H), 4.52 (dd, *J* = 3.2, 9.4 Hz, 1H), 4.74-4.75 (m, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 171.0, 169.9, 99.5, 72.0, 69.3, 64.8, 56.9, 52.2, 33.1, 21.0; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3433, 3021, 1743, 1216, 1094, 775; SMHR *m/z* calculée pour C₁₀H₁₆O₇ [M+Na]⁺ 271.0788, trouvée 271.0791.

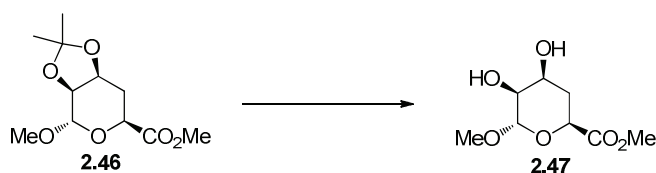


Méthyl 2,3-*O*-isopropylidène-4-*O*-thiocarbonylimidazole- α -D-mannopyrannosiduronate de méthyle (2.45). À une solution du composé **2.44**⁴ (817 mg, 3.12 mmol) dans le DCM (31 mL, 0.10 M), ont été ajoutés le thiocarbonyle diimidazole (1.85 g, 9.34 mmol) et le DMAP (380 mg, 3.12 mmol). Le mélange a été agité pendant 48 h à 24 °C, puis concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 3:2) pour donner le composé **2.45** (731 mg, 63%), isolé sous forme d'huile jaune: R_f 0.23 (AcOEt:hexanes 1:1); $[\alpha]_D +9.3$ (c 4.3, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.20 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 4.07 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 5.86-5.91 (m, 1H), 6.88 (br s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 8.19 (br s, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 182.9, 167.4, 136.6, 130.5, 117.8, 110.3, 98.2, 77.2, 74.7, 74.0, 66.4, 55.6, 52.6, 26.9, 25.7; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 2937, 1750, 1399; SMHR m/z calculée pour C₁₅H₂₀N₂O₇S [M+H]⁺ 373.1064, trouvée 373.1070.

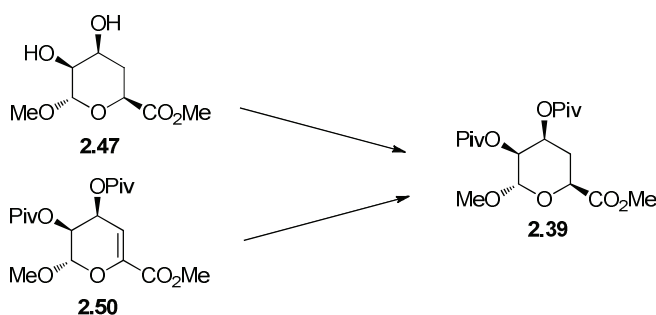


Méthyl 2,3-*O*-isopropylidène-4-désoxy- α -D-lyxo-hexopyrannosiduronate de méthyle (2.46). À une solution du composé **2.45** (727 mg, 1.95 mmol), dans le toluène (19 mL, 0.10 M), ont été ajoutés du Bu₃SnH (10.34 mL, 39.02 mmol) et de l'AIBN (64 mg, 0.39 mmol). Le mélange a été chauffé à reflux pendant 1 h, puis concentré sous pression réduite. À la solution résultante ont été ajoutés de l'acétonitrile (20 mL) et de l'hexanes (20 mL). La phase acétonitrile a été lavée à l'hexanes (2 x 15 mL), concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 2:1) pour donner le composé **2.46** (298 mg, 62%), isolé sous forme d'huile incolore: R_f 0.66 (AcOEt:hexanes 2:1); $[\alpha]_D +37.0$ (c 1.6, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm))

1.29 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.29 (dt, $J = 5.0, 19.0$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.94 (dd, $J = 1.4, 6.2$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 5.1, 7.4$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 6.6, 11.6$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 171.7, 109.4, 99.1, 73.2, 69.8, 66.1, 55.7, 52.2, 28.8, 27.0, 25.5; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2938, 1734, 1559, 1090; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 269.0996, trouvée 269.0997.

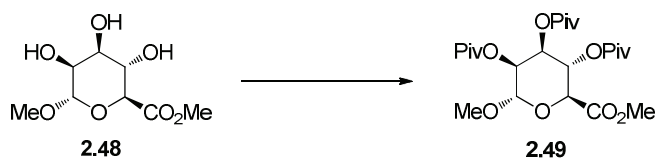


Méthyl 4-désoxy- α -D-lyxo-hexopyrannosiduronate de méthyle (2.47). Le composé **2.46** (250 mg, 1.02 mmol) a été dissout dans un mélange d'AcOH/ H_2O (10 mL, 3/2, 0.10 M) et chauffé à 60 °C pendant 6 h. La solution a été concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:2) pour donner le composé **2.47** (157 mg, 75%), isolé sous forme d'huile incolore: R_f 0.18 (AcOEt:hexanes 2:1); $[\alpha]_D^{25} +38.1$ (c 3.4, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.78-1.92 (m, 1H), 1.98-2.03 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.64-3.52 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.95-3.99 (m, 1H), 4.29 (dd, $J = 2.6, 11.3$ Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 171.5, 101.5, 68.6, 67.3, 65.2, 55.4, 52.3, 31.0; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3370, 2922, 1734, 1098; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 229.0683, trouvée 229.0683.



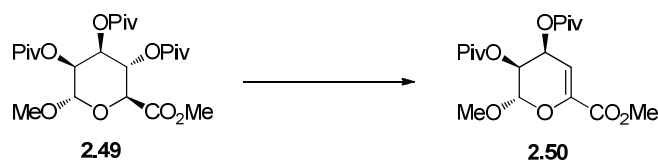
Méthyl 4-désoxy-2,3-di-O-pivaloyl- α -D-lyxo-hexopyrannosiduronate de méthyle (2.39). À partir de **2.47**: À une solution du composé **2.47** (140 mg, 0.679 mmol), dans la pyridine (6.8 mL, 0.10 M), ont été ajoutées le PivCl (0.418 mL, 3.40 mmol) goutte-à-goutte et le DMAP (2 mg). Le mélange a été agité à 60 °C pendant 16 h, puis l'AcOEt (15

mL) a été ajouté à 24 °C. La solution a été lavée avec du HCl 1 M (3 x 10 mL), une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (3 x 10 mL) et de la saumure (3 x 10 mL), séchée avec le Na₂SO₄, filtrée, concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 5:1) pour donner le composé **2.39** (231 mg, 91%), isolé sous forme d'huile incolore. À partir de **2.50**: À une solution du composé **2.50** (112 mg, 0.302 mmol) dans l'AcOEt (6 mL, 0.05 M) a été ajouté du Pd/C 10% (11 mg) et le mélange a été agité sous atmosphère d'hydrogène pendant 16 h à 24 °C. Le mélange a été filtré sur célite, concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 5:1) pour donner le composé **2.39** (107 mg, 95%). La spectroscopie RMN ¹H du brut réactionnel a indiqué la présence d'un seul diastéréoisomère: *R_f* 0.23 (AcOEt:hexanes 1:5); [α]_D +34.7 (*c* 1.8, CHCl₃), ([α]_D Litt. +33.7 (*c* 1.8, MeOH))⁵; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.05 (s, 9H), 1.14 (s, 9H), 1.86-1.98 (m, 1H), 2.08-2.12 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.35-4.39 (m, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 5.14-5.19 (m, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 177.1, 177.0, 170.3, 99.4, 67.1, 67.0, 66.1, 55.4, 52.3, 38.8, 38.5, 27.0, 26.9 (6x); IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 2960, 1762, 1734, 1482, 1133; SMHR *m/z* calculée pour C₁₈H₃₀O₈ [M+Na]⁺ 397.1833, trouvée 397.1838.

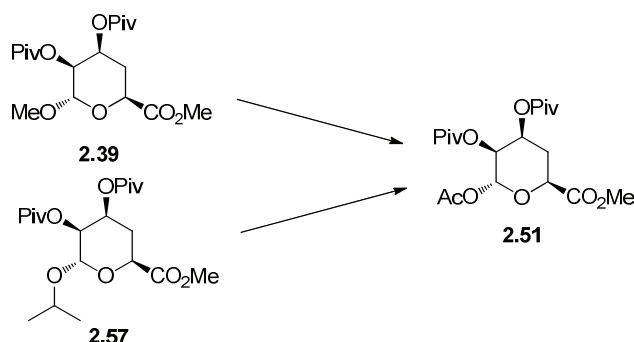


Méthyl 2,3,4-tri-*O*-pivaloyl- α -D-mannuronate de méthyle (2.49). À une solution du composé **2.48**⁶ (933 mg, 4.20 mmol) dans la pyridine (42 mL, 0.10 M), ont été ajoutés le PivCl (10.3 mL, 84.0 mmol) goutte-à-goutte et le DMAP (10 mg, catalytique). Le mélange a été agité à 60 °C pendant 16 h, puis l'AcOEt (50 mL) a été ajouté à 24 °C. La solution a été lavée avec du HCl 1 M (3 x 30 mL), une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (3 x 30 mL) et de la saumure (3 x 30 mL) puis séchée avec le Na₂SO₄, filtrée et enfin concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 4:1) a fourni le composé **2.49** (1.714 g, 86%), isolé sous forme d'huile incolore: *R_f* 0.73 (AcOEt:hexanes 1:1); [α]_D +20.7 (*c* 7.3, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz,

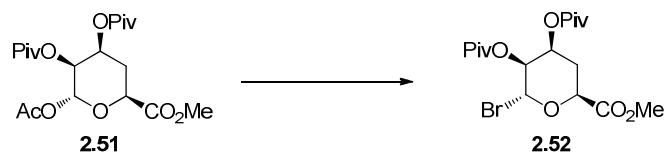
CDCl₃, δ (ppm)) 1.09 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 3.43 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.27-4.30 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.18 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.39-5.42 (m, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 177.1, 176.8, 176.7, 168.2, 98.8, 69.7, 68.8, 68.3, 66.6, 55.8, 52.6, 38.6 (3x), 27.0-26.9 (9x); IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 2972, 1742, 1113; SMHR *m/z* calculée pour C₂₃H₃₈O₁₀ [M+Na]⁺ 497.2357, trouvée 497.2361.



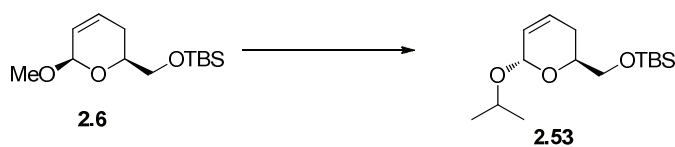
Méthyl 4-désoxy-2,3-di-*O*-pivaloyl-*L*-erythro-hex-4-énopyrannosiduronate de méthyle (2.50). À une solution du composé **2.49** (137 mg, 0.289 mmol) dans le DCM (2.8 mL, 0.10 M) à 0 °C, a été ajouté du DBU (66 µL, 0.44 mmol). Le mélange a été agité pendant 16 h à 24 °C, puis lavé avec une solution saturée de NH₄Cl (3 x 2 mL) et d'eau (3 x 2mL). La solution organique a été séchée sur Na₂SO₄, filtrée, concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 5:1) pour donner le composé **2.50** (112 mg, quant.), isolé sous forme d'huile incolore: *R_f* 0.28 (AcOEt:hexanes 1:5); [α]_D +113.4 (*c* 1.0, CHCl₃); IR (NaCl) 2972, 1740, 1734, 1481 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 3.44 (s, 9H), 3.75 (s, 9H), 4.99 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.14 (br s, 1H), 5.56 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.91 (br s, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 177.2, 177.1, 162.0, 141.2, 108.9, 99.1, 64.0, 63.5, 56.5, 52.4, 38.7 (2x), 26.9 (6x); IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 2972, 1740, 1734, 1481; SMHR *m/z* calculée pour C₁₈H₂₈O₈ [M+Na]⁺ 395.1676, trouvée 395.1683.



1-*O*-Acétyl-4-désoxy-2,3-di-*O*-pivaloyl- α -D-lyxo-hexopyrannosyluronate de méthyle (2.51). À partir de 2.39: Le composé **2.39** (80 mg, 0.21 mmol) a été dissout dans un mélange d'Ac₂O/AcOH/H₂SO₄ (1 mL, 35/15/1 v/v, 0.2 M) et agité à 24 °C pendant 16 h. Du DCM (10 mL) a été ajouté au mélange et ce dernier a été lavé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (3 x 5 mL) et d'eau (3 x 5 mL). La solution organique a été séchée sur Na₂SO₄, filtrée, concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 3:1). L'ester anomérique a été isolé (71 mg, 83%) dans un mélange anomérique de 6:1 (α : β) sous forme d'un solide amorphe jaunâtre. Ce mélange a été recristallisé dans le pentane pour donner le composé **2.51** (α -pure, 57 mg, 67 %) isolé sous forme d'aiguille blanche. À partir de 2.57: Procédure identique à celle décrite précédemment. Le composé **2.51** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 3:1) et a été isolé sous forme d'aiguille blanche après une recristallisation dans le pentane (70%): R_f 0.13 (AcOEt:hexanes 1:4); pf 104-105 °C (pentane), (pf_{lit.} 104-105 °C);⁵ $[\alpha]_D$ +34.1 (c 0.9, CHCl₃), ($[\alpha]_{Dlit.}$ +37.8 (c 0.18, MeOH));⁵ RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.17 (s, 9H), 1.26 (s, 9H), 2.14 (s, 3H), 2.22-2.24 (m, 1H), 2.26-2.29 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.55 (dd, J = 3.1, 11.6 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.31-5.37 (m, 1H), 6.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 177.3, 176.9, 169.6, 168.0, 91.3 (¹ $J_{C-1, H-1}$ (J = 177.8 Hz)), 69.3, 66.1, 66.0, 52.6, 38.9, 38.7, 28.5, 27.1-27.0 (6x), 20.8; IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 2972, 1735, 1140; SMHR m/z calculée pour C₁₉H₃₀O₉ [M+Na]⁺ 425.1782, trouvée 425.1786.

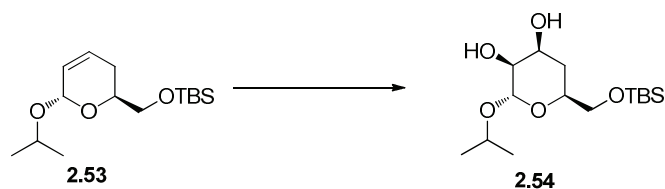


1-Bromo-1,4-didésoxy-2,3-di-*O*-pivaloyl- α -D-*lyxo*-hexopyrannosyluronate de méthyle (2.52). À une solution du composé **2.51** (144 mg, 0.358 mmol) dans le DCM (3.5 mL, 0.10 M), a été ajoutée une solution commerciale d'HBr/AcOH 33% (3.5 mL) et le mélange a été agité pendant 1 h à 24 °C. Le mélange a été versé doucement dans un bécher contenant une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (10 mL). Une attention particulière devrait être portée à cette étape puisqu'un fort dégagement de gaz se produit. La solution organique a été lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (3 x 10 mL) et de saumure (3 x 10 mL), puis séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner le composé **2.52** (152 mg, quant.), isolé sous forme d'aiguille blanche: R_f 0.46 (AcOEt:hexanes 1:5); pf 93-94 °C (AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{25}$ +113.7 (c 0.8, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.17 (s, 9H), 1.25 (s, 9H), 2.04-2.17 (m, 1H), 2.35-2.40 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.69 (dd, J = 2.3, 12.4 Hz, 1H), 5.28 (br s, 1H), 5.64-5.72 (m, 1H), 6.40 (s, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 177.1, 176.8, 168.7, 84.2, 70.9, 69.5, 65.1, 52.7, 39.0, 38.7, 28.5, 27.1-27.0 (6x); IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 2968, 1771, 1735, 1138; SMHR m/z calculée pour C₁₇H₂₇BrO₇ [M+Na]⁺ 445.0832, trouvée 445.0840.

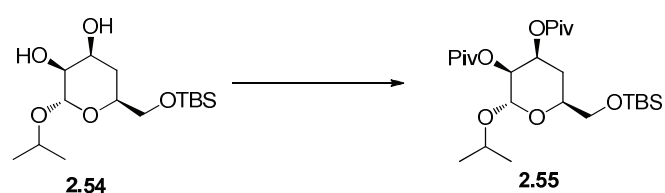


(2*S*,6*S*)-6-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-2-*iso*-propoxy-2,5-dihydropyrane (2.53). À une solution du composé **2.6**¹ (114 mg, 0.441 mmol) dans l'*i*-PrOH (4.4 mL, 0.10 M), a été ajouté du PPTS (11 mg, 0.044 mmol). Le mélange a été agité pendant 24 h à 24 °C, concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 7:1) pour donner le composé **2.53** (125 mg, 99%), isolé sous forme d'huile incolore: R_f 0.82 (AcOEt:hexanes 1:1); $[\alpha]_D^{25}$ -24.1 (c 1.1, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 0.02 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.91-2.03 (m, 2H), 3.55-3.69 (m, 2H), 3.95-4.03 (m, 2H), 5.05 (br s, 1H), 5.64-5.69 (m, 1H),

5.93-5.98 (m, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 128.3, 126.0, 92.7, 69.1, 67.0, 66.1, 26.9, 25.9 (3x), 23.8, 21.8, 18.4, -5.3 (2x); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2954, 1403, 1130; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 309.1856, trouvée 309.1859.

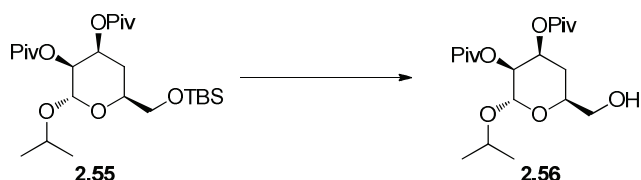


iso-Propyle 6-O-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-4-désoxy- α -D-lyxo-hexopyranoside (2.54). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **2.53**. Le composé **2.54** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:1) et a été isolé sous forme sous forme d'huile incolore (86%): R_f 0.33 (AcOEt:hexanes 1:1); $[\alpha]_D +25.1$ (c 1.1, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 0.06 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.45-1.57 (m, 1H), 1.75-1.81 (m, 1H), 2.51 (br s, 1H), 3.58 (dd, $J = 4.9, 10.6$ Hz, 1H), 3.65-3.71 (m, 2H), 3.79-3.87 (m, 1H), 3.88-3.96 (m, 1H), 3.96-4.03 (m, 1H), 4.96 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 98.1 ($^1J_{\text{C-1, H-1}}$ ($J = 168.3$ Hz)), 69.7, 68.9, 68.7, 66.0, 65.7, 31.1, 25.9 (3x), 23.2, 21.2, 18.3, -5.3, -5.4; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3490, 1745; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 343.1911, trouvée 343.1913.

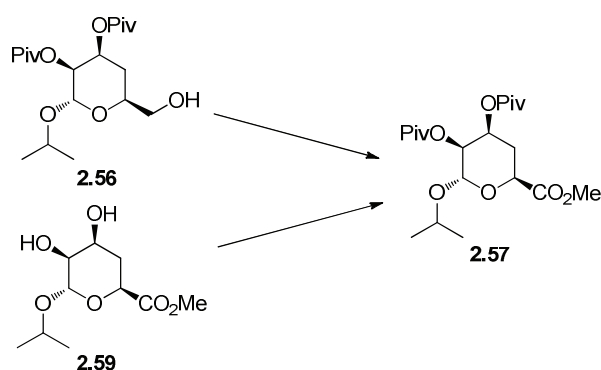


iso-Propyle 6-O-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-4-désoxy-2,3-di-O-pivaloyl- α -D-lyxo-hexopyranoside (2.55). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **2.39** (à partir de **2.47**). Le composé **2.55** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes: Et_2O 9:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (55%): R_f 0.62 (AcOEt:hexanes 1:1); $[\alpha]_D +29.9$ (c 2.5, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 0.04 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.12 (s, 9H), 1.22 (s, 9H), 1.17-1.24 (m, 6H), 1.72-1.78 (m, 2H), 3.58-3.71 (m, 2H), 3.84-3.99 (m, 2H), 4.88-4.89 (m, 1H), 4.94-4.95 (m, 1H), 5.22-

5.29 (m, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 177.3, 177.3, 96.3, 69.4, 68.8, 68.4, 67.2, 65.9, 38.8, 38.6, 28.2, 27.1 (3x), 26.9 (3x), 26.4, 25.8 (3x), 23.2, 21.3, -5.4 (2x); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2960, 1735, 1140, 838; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{O}_7\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 511.3062, trouvée 511.3065.

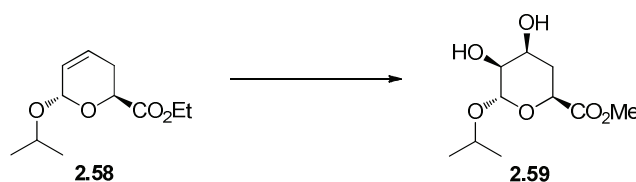


iso-Propyle 4-désoxy-2,3-di-O-pivaloyl- α -D-lyxo-hexopyrannoside (2.56) Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **2.13**. Le composé **2.56** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 3:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (70%): R_f 0.22 (AcOEt:hexanes 1:3); $[\alpha]_D^{20}$ +28.4 (c 2.0, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.13 (s, 9H), 1.14-1.20 (m, 6H), 1.23 (s, 9H), 1.70-1.76 (m, 1H), 1.81-1.93 (m, 1H), 2.06 (br s, 1H), 3.53-3.59 (m, 1H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.84-3.93 (m, 1H), 3.98-4.05 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.96 (br s 1H), 5.25-5.31 (m, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 177.4, 177.3, 96.2, 69.7, 68.4, 68.3, 66.9, 65.3, 38.9, 38.6, 27.5, 27.1 (3x), 27.0 (3x), 23.2, 21.4; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3510, 2974, 1734, 1482, 1149; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 397.2197, trouvée 397.2194.



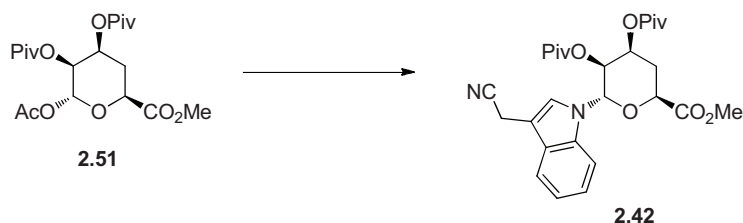
iso-Propyle 4-désoxy-2,3-di-O-pivaloyl- α -D-lyxo-hexopyrannosiduronate de méthyle (2.57). À partir de 2.56: Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **2.25**. Le composé **2.57** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 5:1) et a été isolé sous forme d'huile jaunâtre (66%). À partir de 2.59:

Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **2.39** (à partir de **2.47**). Le composé **2.57** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 5:1) et a été isolé sous forme d'huile jaunâtre (83%): R_f 0.51 (AcOEt:hexanes 1:3); $[\alpha]_D +39.4$ (c 1.7, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.18-1.23 (m, 6H), 1.16 (s, 9H), 1.25 (s, 9H), 1.96-2.08 (m, 1H), 2.19-2.26 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.92-4.00 (m, 1H), 4.53 (dd, $J = 2.8, 11.8$ Hz, 1H), 4.98-4.99 (m, 1H), 5.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.28-5.35 (m, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 177.3, 177.2, 170.7, 96.5, 70.4, 68.0, 67.1, 66.4, 52.3, 38.9, 38.6, 28.8, 27.1 (3x), 27.0 (3x), 23.2, 21.1; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3510, 2974, 1734, 1132; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 425.2146, trouvée 425.2149.

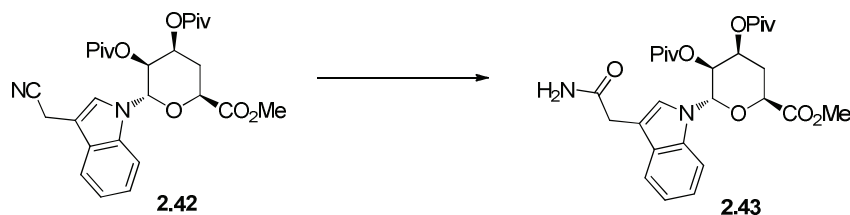


iso-Propyle 4-désoxy- α -D-lyxo-hexopyrannosiduronate de méthyle (2.59). À une solution du composé **2.58**⁷ (90 mg, 0.42 mmol) dans un mélange acétone/eau (4:1, 4.2 mL, 0.10 M), ont été ajoutés du NMO (122 mg, 1.04 mmol) et du OsO_4 (4% dans l'eau, 16 μL , 0.025 mmol). La solution résultante a été agitée à 24 °C pendant 16 h, puis du NaHSO_3 10% aqueux (5 mL) a été ajouté au milieu réactionnel, agité pendant 5 min et dilué par l'addition d'AcOEt (10 mL). La phase organique a été séparée et la phase aqueuse a été extraite avec l'AcOEt (5 x 10 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:1) puis dissout dans le MeOH (4.2 mL, 0.10 M). Une solution NaOMe 1 M a été ajoutée jusqu'à obtention d'un pH de 9 et le mélange a été agité 2 h à 24 °C. Une résine acide (IR-120) a été ajoutée pour ajuster le pH à 7 et le mélange a été filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:1) pour donner le composé **2.59** (66 mg, 67%), isolé sous forme d'huile incolore: R_f 0.19 (AcOEt:hexanes 2:1); $[\alpha]_D +12.2$ (c 1.0, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.14 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.89-1.91 (m, 1H), 2.04-2.09 (m, 1H), 2.76 (br s, 1H), 3.59-3.73 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.82-4.01 (m, 3H), 5.10 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ

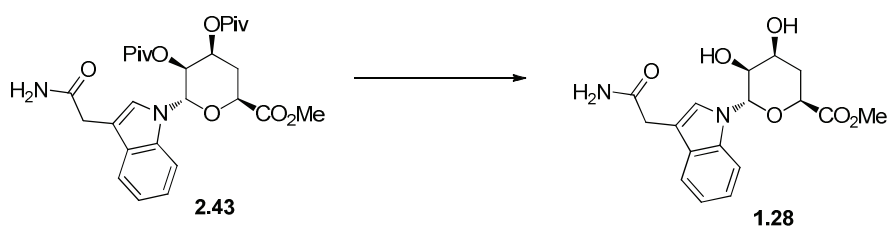
(ppm)) 172.0, 98.3, 69.9, 69.3, 68.7, 67.4, 52.4, 34.3, 23.2, 21.4; SMHR m/z calculée pour $C_{10}H_{18}O_6$ $[M+Na]^+$ 257.0996, trouvée 257.1001.



1-[3-(cyanométhyl)indol-1-yl]-1,4-didésoxy-2,3-di-*O*-pivaloyl- α -D-lyxo-hexopyrannosyluronate de méthyle (2.42). À une solution du composé **2.51** (41 mg, 0.097 mmol) à 0 °C dans le DCM (0.9 mL, 0.1 M), a été ajouté du $BF_3 \cdot OEt_2$ (240 μ L, 0.194 mmol). Le mélange a été agité pendant 4 h tout en laissant le mélange atteindre doucement 24 °C. Le dérivé indole **2.41** (61 mg, 0.39 mmol), dans le DCM (0.2 mL), a été ajouté à la réaction et agité pendant 16 h à 24 °C. Du DCM (10 mL) a été ajouté au mélange et ce dernier a été lavé avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ (3 x 5 mL), d'eau (3 x 5 mL) et de saumure (3 x 5 mL). La solution organique a été séchée sur Na_2SO_4 , filtrée, concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 4:1) pour donner le composé **2.42** (38 mg, 78%), isolé sous forme d'un semi-solide clair: R_f 0.28 (AcOEt:hexanes 1:2); $[\alpha]_D$ +19.8 (c 0.6, $CHCl_3$), ($[\alpha]_D$ Litt. +18.7 (c 0.48, MeOH));⁵ RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ (ppm)) 0.81 (s, 9H), 1.27 (s, 9H), 2.53-2.57 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.66 (dd, J = 2.3, 6.5 Hz, 1H), 5.40 (dd, J = 2.9, 9.7 Hz, 1H), 5.68-5.71 (m, 1H), 6.58 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ (ppm)) 176.8, 176.7, 171.5, 137.4, 126.7, 123.5 (2x), 122.3, 121.0 (2x), 118.4 (2x), 110.2, 70.6, 69.0, 67.2, 52.4, 38.9, 38.6, 31.2, 27.0 (3x), 26.9 (3x), 14.3; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2972, 1740, 1465, 1150; SMHR m/z calculée pour $C_{27}H_{34}N_2O_7$ $[M+Na]^+$ 521.2258, trouvée 521.2249.



1-[3-(carbamoylméthyl)indol-1-yl]-1,4-didésoxy-2,3-di-*O*-pivaloyl- α -D-lyxo-hexopyrannosyluronate de méthyle (2.43). À une solution du composé **2.42** (27 mg, 0.054 mmol), dans l'AcOH (2.7 mL, 0.020 M), a été ajouté du Ni(OAc)₂·4H₂O (80 mg, 0.32 mmol). Le mélange a été agité à reflux pendant 20 h et refroidi à 24 °C. Du CHCl₃ (5 mL) a été ajouté au mélange et ce dernier a été lavé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, séché sur Na₂SO₄, filtré et purifié par chromatographie éclairée (AcOEt) pour donner le composé **2.43** (19 mg, 67%), isolé sous forme d'un solide brun clair: *R_f* 0.42 (AcOEt); pf 55-56 °C (AcOEt/hexanes); [α]_D +0.6 (*c* 0.9, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 0.72 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 2.47-2.64 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.69 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 2.7, 9.5 Hz, 1H), 5.48 (br s, 1H), 5.65 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.85 (br s, 1H), 6.55 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.30 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 176.9, 176.6, 173.8, 171.4, 137.2, 127.4, 123.1, 123.0, 120.7 (2x), 118.9 (2x), 109.6, 70.5, 69.6, 67.1, 52.3, 38.9, 38.4, 31.2, 29.6, 27.0 (3x), 26.4 (3x); IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 2960, 2923, 1740, 1735, 1154, 1110; SMHR *m/z* calculée pour C₂₇H₃₆N₂O₈ [M+Na]⁺ 539.2364, trouvée 539.2365.



1-[3-(carbamoylméthyl)indol-1-yl]-1,4-didésoxy- α -D-lyxo-hexopyrannosyluronate de méthyle (néosidomycine, 1.28). À une solution du composé **2.43** (40 mg, 0.077 mmol), dans le MeOH (0.77 mL, 0.10 M), a été ajoutée une solution de NaOMe 1 M jusqu'à l'obtention d'un pH de 9. Le mélange a été agité à 24 °C pendant 4 jours et ensuite une résine acide (IR-120) a été ajoutée pour ajuster le pH à 7. Le mélange a été filtré, concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie éclairée (DCM:MeOH 9:1)

pour récupérer 25 mg de produit de départ **2.43** et la néosidomycine **1.28** (9 mg, 35%) isolé sous forme d'un solide brun clair amorphe (97% brpd): R_f 0.29 (MeOH:DCM 1:9); pf 92-95 °C (EtOH), (pf Litt. 93-103 °C);⁸ $[\alpha]_D +50.3$ (c 0.5, MeOH), ($[\alpha]_D$ Litt. +51.0 (c 0.48, MeOH));⁸ RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ (ppm) 2.26-2.30 (m, 1H), 2.50 (dd, $J = 3.2, 14.0$ Hz, 1H), 2.78 (br s, 2H, échangeable), 3.58 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.18-4.16 (m, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.15 (br s, 1H, échangeable), 6.42 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.58 (br s, 1H, échangeable), 7.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 177.7, 174.3, 139.1, 129.6, 125.2, 123.2, 121.1, 119.5, 111.9, 110.9, 79.9, 71.4, 70.5, 69.0, 52.4, 35.0, 33.3; IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 2960, 2923, 1740, 1735, 1154, 1110; SMHR m/z calculée pour C₁₇H₂₀N₂O₆ [M+Na]⁺ 371.1214, trouvée 371.1216.

5.2.1. Protocole standard pour la culture cellulaire et pour l'analyse par FACS

Ces manipulations ont été réalisées par le groupe de Borhane Annabi à l'Université du Québec à Montréal. Des cellules de glioblastomes U87 ont été obtenues chez American Type Culture Collection et cultivées dans du milieu MEM (*Minimum Essential Medium*) contenant 10% (v/v) de sérum bovin fœtal (FBS), 2 mM de glutamine, 100 unités/mL de pénicilline et 100 µg/mL de streptomycine, à 37 °C sous atmosphère humide, contenant 5% de CO₂ pendant 36 h. Les cellules ont ensuite été dissociées avec du tampon de dissociation (EDTA, glycérol, Ca²⁺, Mg²⁺), 4 x 200000 cellules ont été récupérées et centrifugées 5 min à 3500 rpm. Le surnageant a été aspiré et les cellules ont été lavées avec 1 mL de tampon de liaison froid. Des aliquots de 40000 cellules ont été distribués dans des microtubes de 1.5 mL, puis centrifugés 5 min à 3500 rpm. Les surnageants ont été aspirés et les cellules ont été resuspendues dans 100 µL de tampon de liaison. La ConA-FITC (5 µg/mL) a été ajoutée aux cellules et incubées à 4 °C dans l'obscurité. Un mL de tampon de liaison a été ajouté et les cellules ont été centrifugées une dernière fois. Les cellules ont été resuspendues dans 350 µL de tampon de liaison et finalement transférées dans des tubes de cytométrie, contenant les différentes molécules à évaluer. Un cytomètre de flux Becton–Dickinson FACS Calibur a été utilisé pour la

lecture des fluorescences et le traitement des données brutes a été réalisé à l'aide du logiciel Cell Quest Pro.

L'étape préliminaire de standardisation a été réalisée pour déterminer la concentration de ConA permettant une émission fluorescente quantifiable et linéaire. Ainsi, la Figure 5.1 indique un graphique typique pour une analyse semi-logarithmique de la ConA-FITC liée aux cellules U87 à différentes concentrations. L'abscisse représente l'intensité de fluorescence et l'ordonnée indique le compte cellulaire (exprimé en log). La partie gauche en noir du graphique correspond à la quantification de la fluorescence naturelle des cellules U87 en l'absence de ConA. On observe sur la section plus à droite la quantification de la fluorescence à différentes concentrations de ConA-FITC qui s'est liée aux cellules U87. Cette expression a été répertoriée sur une courbe standard pour déterminer la concentration idéale pour les tests qui a été établie à 0.05 $\mu\text{g/mL}$ de ConA.

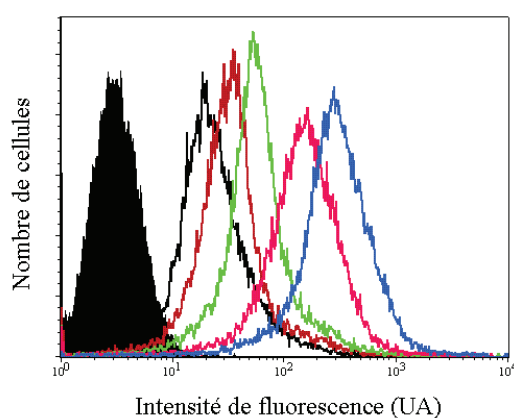
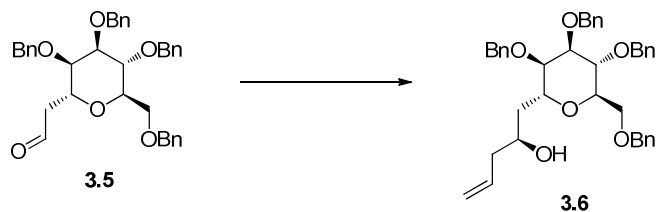
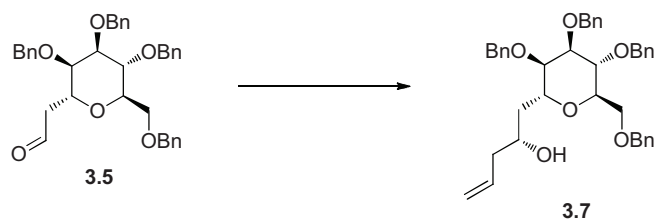


Figure 5.1. Liaison de la ConA-FITC à la surface des cellules U87 à différentes concentrations: noir (5 $\mu\text{g/mL}$), rouge (10 $\mu\text{g/mL}$), vert (20 $\mu\text{g/mL}$), rose (50 $\mu\text{g/mL}$) et bleu (100 $\mu\text{g/mL}$)

5.3. Procédures expérimentales pour le Chapitre 3

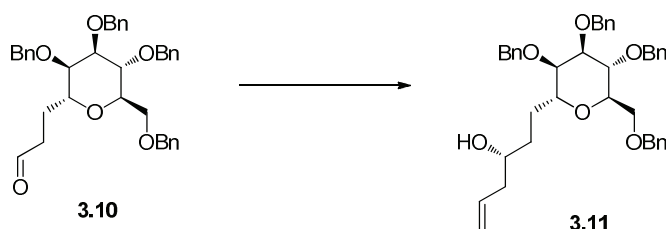


Procédure générale d'allylation avec un complexe titane/BINOL exemplifié pour la préparation du (2*S*) 1-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-pent-4-én-2-ol (3.6). À un mélange de tamis moléculaire 4 Å (100 mg) dans le DCM (0.5 mL), ont été ajoutés du (*S*)-(-)-1,1'-bi-2-naphtol (20 mg, 0.071 mmol), du Ti(*O*-*i*Pr)₄ (10 μ L, 0.036 mmol) et du CF₃SO₃H (31 μ L, 0.036 mmol). Le mélange a été chauffé à reflux pendant 1 h. La solution brunâtre a ensuite été refroidie à 24 °C et le composé **3.5**⁹ (201 mg, 0.355 mmol), dans le DCM (0.5 mL), a été ajouté. Le mélange a été agité 30 min à 24 °C et refroidie à -78 °C. L'allyltributylstannane (327 μ L, 1.07 mmol) a été ajouté et le mélange a été agité pendant 70 h à -10 °C. Une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (5 mL) et de DCM (5 mL) ont été ajoutés et la phase organique a été lavée avec de la saumure (2 x 5 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. La spectroscopie RMN ¹H du brut a permis de déterminer le rapport diastéréoisomérique de la réaction d'allylation. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7.5:1.5:1) pour donner le composé **3.6** (149 mg, 69%), isolé sous forme d'un solide blanc: *R_f* 0.38 (Et₂O:toluène 1:3); pf 49.5-50.5° C (hexanes/AcOEt); [α]_D +16.1 (*c* 1.3, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.62 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.65 (br s, 1H), 3.62-3.68 (m, 2H), 3.75-3.83 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 3H), 4.33-4.40 (m, 1H), 4.51-4.64 (m, 8H), 5.11 (br d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.12 (br d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.82 (m, 1H), 7.21-7.37 (m, 20H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 138.1 (2x), 138.0 (2x), 134.9, 128.4-127.6 (20x), 117.5, 76.2, 76.1, 74.8, 73.7, 73.3, 73.2, 72.3, 71.4, 69.0, 68.4, 67.6, 41.8, 36.1; IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 34.59, 2920, 2866, 1456, 1092, 697; SMHR *m/z* calculée pour C₃₉H₄₄O₆ [M+Na]⁺ 631.3030, trouvée 631.3022.



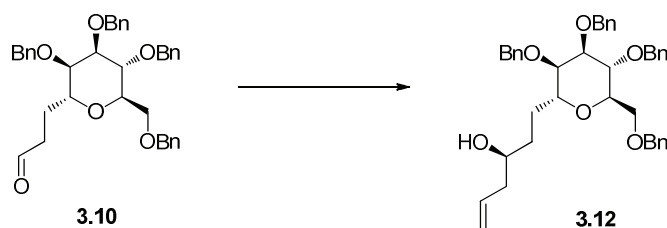
(2R) 1-(2,3,4,6-Tétra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-pent-4-én-2-ol (3.7). Réalisé selon la procédure générale d'allylation avec un complexe titane/BINOL. Le composé **3.7** a été purifié par chromatographie éclairée (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7.5:1.5:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (84%): *R_f* 0.48 (Et₂O:toluène 1:3); [α]_D +17.7 (*c* 2.1, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.62-1.80 (m, 2H), 2.17-2.38 (m, 2H), 3.56 (br s, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.72-3.82 (m, 3H), 3.85-3.93 (m, 1H), 3.99-4.05 (m, 1H), 4.18-4.25 (m, 1H), 4.52-4.61 (m, 8H), 5.10 (br s, 1H), 5.11 (br d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 20H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 138.0 (4x), 135.0, 128.4-127.6 (20x), 117.1, 76.3, 75.6, 74.6, 73.5, 73.3, 73.1, 72.9, 72.4, 71.7, 71.4, 68.4, 41.9, 35.8; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3052, 2913, 2866, 1496, 1453, 1094, 1072, 748; SMHR *m/z* calculée pour C₃₉H₄₄O₆ [M+Na]⁺ 631.3030, trouvée 631.3028.

Le rapport diastéréoisomérique de la réaction d'allylation a été déterminé à l'aide de la spectroscopie RMN ¹H (600 MHz). Les déplacements chimiques des protons anomériques de **3.6** et **3.7** sont respectivement de 4.40-4.33 et 4.25-4.18 ppm et apparaissent sous forme d'un multiplet. L'intégration relative de ces 2 signaux indique le rapport diastéréoisomérique de la réaction d'allylation. Dans les 2 cas, la présence du deuxième diastéréoisomère dans le brut réactionnel est difficilement distinguable.

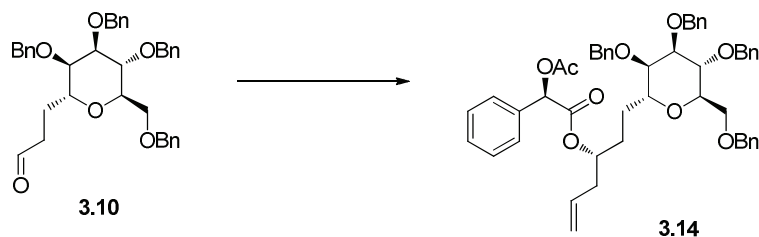


(3R) 1-(2,3,4,6-Tétra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-hex-5-én-3-ol (3.11). Réalisé selon la procédure générale d'allylation avec un complexe titane/BINOL. Le composé **3.11** a été purifié par chromatographie éclairée (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7.5:1.5:1) et a été

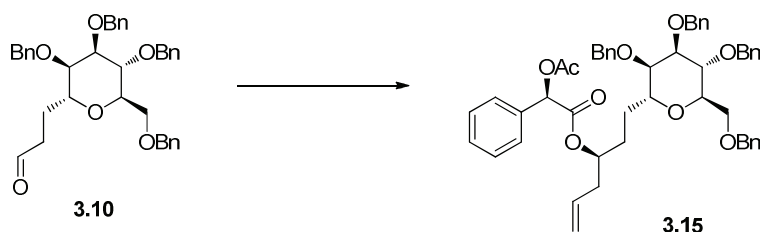
isolé sous forme d'un solide jaunâtre (79%): R_f 0.22 (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7:2:1); pf 78-80°C (AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D +15.7$ (c 1.0, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.48-1.78 (m, 4H), 2.07-2.25 (m, 2H), 3.56-3.84 (m, 7H), 3.95-4.01 (m, 1H), 4.49-4.69 (m, 8H), 5.06 (s, 1H), 5.15 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.72-5.86 (m, 1H), 7.17-7.35 (m, 20H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 138.6, 138.5 (2x), 138.4, 135.2, 128.6-127.7 (20x), 118.0, 77.2, 76.4, 75.1, 73.9, 73.6, 73.5, 72.9, 72.4, 71.8, 70.6, 69.3, 42.3, 33.4, 26.3; IR (KBr, ν (cm⁻¹)): 3450, 3063, 2920, 2864, 1558, 1207, 1095, 737; SMHR m/z calculée pour C₄₀H₄₆O₆ [M+H]⁺ 623.3367, trouvée 623.3365.



(3S) 1-(2,3,4,6-Tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-hex-5-én-3-ol (3.12). Réalisé selon la procédure générale d'allylation avec un complexe titane/BINOL. Le composé **3.12** a été purifié par chromatographie éclairée (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7.5:1.5:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore jaunâtre (77%): R_f 0.22 (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7:2:1); $[\alpha]_D -6.6$ (c 1.0, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.36-1.73 (m, 4H), 2.07-2.20 (m, 2H), 3.48-3.82 (m, 7H), 3.95-3.98 (m, 1H), 4.44-4.70 (m, 8H), 5.03 (s, 1H), 5.07 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.68-5.82 (m, 1H), 7.17-7.35 (m, 20H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 138.4 (4x), 135.3, 128.8-126.8 (20x), 117.8, 77.5, 76.5, 75.3, 74.0, 73.7, 73.5, 73.5, 72.4, 71.8, 70.2, 69.5, 42.4, 33.8, 26.4; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)): 3454, 3063, 2916, 2870, 1559, 1092, 740; SMHR m/z calculée pour C₄₀H₄₆O₆ [M+H]⁺ 623.3367, trouvée 623.3360.

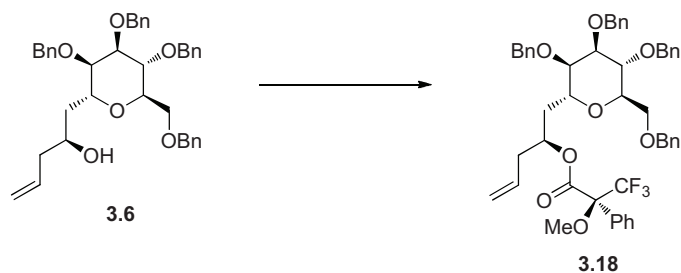


(σ R,3R) **Benzylacétate** **σ -(acétyloxy)-1-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-hex-5-én-3-yl (3.14).** À une solution du chlorure d'oxalyle (40 μ L, 0.47 mmol) dans le DCM (1.5 mL) et le DMF (50 μ L) à 0 °C a été ajoutée une solution de l'acide (*R*)-(-)-*O*-acétyl-mandélique (83 mg, 0.43 mmol) dans le DCM (1.5 mL). Le mélange a été agité pendant 15 min et concentré sous pression réduite et dissout dans le DCM (1.5 mL). Cette solution a été ajoutée à une solution du brut réactionnel (provenant de la réaction d'allylation stéréosélective, 0.085 mmol) dans la pyridine (1.5 mL) à 0 °C. Le mélange a été agité 16 h à 24 °C. De l'H₂O (5 mL) a été ajouté et le mélange a été agité 30 min. Le mélange a été extrait avec du DCM (3 x 10 mL) et les solutions organiques combinées ont été lavées avec une solution de HCl 1 M (3 x 10 mL) et de la saumure (3 x 10 mL). La solution organique a été séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. La spectroscopie RMN ¹H du brut a permis de déterminer le rapport diastéréoisomérique de la réaction d'allylation. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7.5:1.5:1) pour donner le composé **3.14** (54 mg, 79% pour 2 étapes), isolé sous forme d'huile incolore: *R*_f 0.67 (Et₂O:toluène 3:7); [α]_D -29.4 (*c* 1.0, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.36-1.71 (m, 4H), 2.10-2.14 (m, 5H), 3.43-4.02 (m, 7H), 4.46-4.74 (m, 10H), 4.97-4.99 (m, 1H), 5.30-5.41 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.16-7.42 (m, 25H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 170.4, 168.9, 138.7, 138.6 (3x), 133.6, 132.9, 129.4-127.9 (25x), 118.1, 78.2 (2x), 76.3, 75.2, 75.0, 74.3, 73.5, 73.3, 72.6, 72.2, 71.7, 69.6, 38.8, 29.9, 24.8, 20.9; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3063, 3031, 2920, 2870, 1742, 1496, 1454, 1370, 1234, 1092, 918, 737, 698; SMHR *m/z* calculée pour C₅₀H₅₄O₉ [M+Na]⁺ 821.3660, trouvée 821.3662.

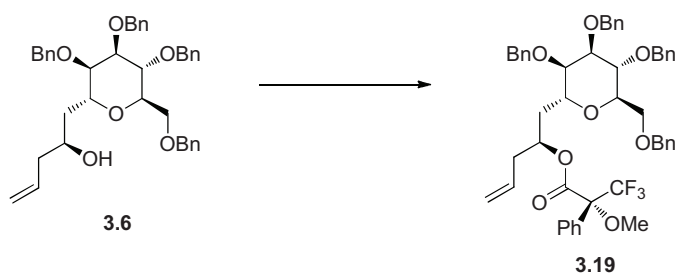


($\sigma R,3S$) **Benzylacétate** σ -(acétyloxy)-1-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-hex-5-én-3-yl (**3.15**). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **3.14**. La spectroscopie RMN ^1H du brut a permis de déterminer le rapport diastéréoisomérique de la réaction d'allylation. Le composé **3.15** a été purifié par chromatographie éclairée (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7.5:1.5:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (quant.): R_f 0.64 (Et₂O:toluène 3:7); $[\alpha]_D$ -25.4 (c 1.0 CHCl₃); RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.20-1.33 (m, 2H), 1.54-1.63 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.25-2.28 (dd, J = 6.6 Hz, 2H), 3.29-3.80 (m, 7H), 4.43-4.70 (m, 8H), 4.80-4.83 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 5.04 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.59-5.73 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 25H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 170.5, 168.7, 138.6, 138.4 (3x), 134.2, 133.0, 129.4-127.8 (25x), 118.5, 78.1 (2x), 75.7, 75.1, 74.8, 74.2, 73.5, 73.4, 73.2, 72.3, 71.6, 69.4, 38.8, 30.2, 25.2, 20.9; IR (KBr, ν (cm⁻¹)): 3067, 3034, 2928, 2870, 1745, 1455, 1370, 1231, 1212, 1092, 1061, 914, 737, 698; SMHR m/z calculée pour C₅₀H₅₄O₉ [M+Na]⁺ 821.3660, trouvée 821.3658.

L'excès diastéréoisomérique de la réaction d'allylation a été déterminé à l'aide de la spectroscopie RMN ^1H (600 MHz). Les déplacements chimiques des protons vinyliques représentent le point de comparaison entre les deux molécules. Ces protons ont l'apparence d'un multiplet et possèdent des déplacements chimiques de 5.30-5.41 pour le composé **3.14** et de 5.59-5.73 pour la molécule **3.15**. Dans les 2 cas, la présence du deuxième diastéréoisomère dans le brut réactionnel est difficilement distinguable.

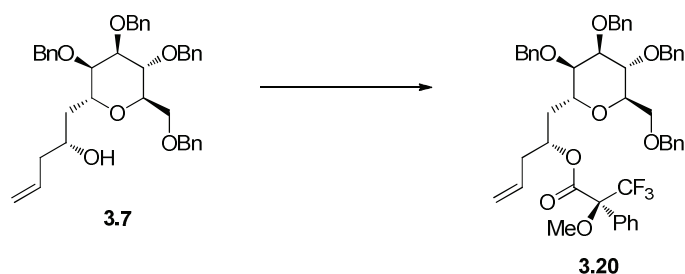


Procédure générale pour la préparation des dérivés Mosher exemplifié pour la préparation du ($\sigma S,2S$) benzylacétate σ -méthoxy- σ -(trifluorométhyl)-1-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-pent-4-én-2-yl (3.18**). À une solution du composé **3.6** (59 mg, 0.087 mmol) dans le DCM (0.9 mL, 0.1 M) ont été ajouté le (*S*)- α -méthoxy- α -trifluorométhyl- α -phénylacétique **3.16** (31 mg, 0.13 mmol), le DCC (36 mg, 0.17 mmol), la DMAP (22 mg, 0.17 mmol) et l'*H*OBT (1 mg, 0.009 mmol). Le mélange a à été chauffé à reflux pendant 16 h et concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 7:3) pour donner le composé **3.18** (64 mg, 89%), isolé sous forme d'huile jaune: RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.82 (dt $J = 12.6, 68.2$ Hz, 2H), 2.32-2.41 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.52 (dd, $J = 2.8, 5.9$ Hz, 1H), 3.74-3.72 (m, 2H), 3.76 (dd, $J = 2.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 5.3, 10.5$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.02-4.05 (m, 1H), 4.49-4.52 (m, 6H), 4.58 (dd, $J = 11.5, 40.3$ Hz, 2H), 4.97 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 5.34-5.38 (m, 1H), 5.56-5.63 (m, 1H), 7.21-7.33 (m, 23H), 7.55-7.56 (m, 2H); RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 166.0, 138.1 (4x), 132.5, 132.3, 129.4-127.4 (25x), 118.6, 77.2, 76.0, 75.9, 74.5, 73.9, 73.3 (2x), 73.2 (2x), 72.3, 71.1, 68.8, 68.0, 55.5, 38.7, 34.0.**

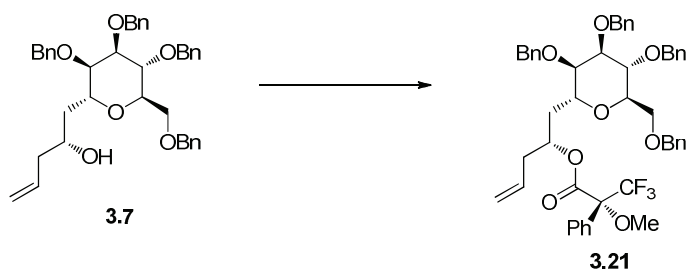


($\sigma R,2S$) Benzylacétate σ -méthoxy- σ -(trifluorométhyl)-1-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-pent-4-én-2-yl (3.19**). Réalisé selon la procédure générale de la préparation des dérivés Mosher. Le composé **3.19** a été purifié par chromatographie**

éclairé (hexanes:AcOEt 7:3) et a été isolé sous forme d'huile jaune (91%): RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.71-1.74 (m, 1H), 1.77-1.82 (m, 1H), 2.41-2.49 (m, 2H), 3.46 (dd, $J = 3.1, 4.9$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.71 (dd, $J = 2.8, 6.8$ Hz, 1H), 3.74-3.77 (m, 3H), 3.90-3.95 (m, 2H), 4.42 (dd, $J = 12.3, 39.2$ Hz, 2H), 4.48-4.58 (m, 5H), 4.67 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.32-5.36 (m, 1H), 5.68-5.75 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 23H), 7.54-7.55 (m, 2H); RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 165.9, 138.4, 138.2, 138.1 (2x), 132.7, 132.3, 129.5, 128.3-127.3 (26x), 118.7, 77.2, 75.9, 74.8, 73.8, 73.4 (3x), 72.0, 71.0, 69.1, 68.5, 55.8, 38.9, 33.6.



($\sigma\text{S},2\text{R}$) Benzylacétate σ -méthoxy- σ -(trifluorométhyl)-1-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -*D*-mannopyrannosyl)-pent-4-én-2-yl (3.20). Réalisé selon la procédure générale de la préparation des dérivés Mosher. Le composé **3.20** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 7:3) et a été isolé sous forme d'huile jaune (85%): $[\alpha]_{\text{D}} -5.6$ (c 1.0 CHCl_3); RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.68-1.61 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 2.35-2.51 (m, 2H), 3.42-3.49 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.62-3.77 (m, 3H), 3.80-3.83 (m, 2H), 3.99-4.06 (m, 1H), 4.43-4.54 (m, 7H), 4.60 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.26-5.31 (m, 1H), 5.61-5.74 (m, 1H), 7.16-7.32 (m, 23H), 7.47-7.50 (m, 2H); RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 165.9, 138.2, 138.1 (2x), 138.0, 133.2, 132.2, 129.5, 128.3-127.5 (25x), 118.6, 76.4, 76.3, 74.6, 74.2 (2x), 73.5 (2x), 73.2, 72.3, 71.5, 68.7 (2x), 55.5, 37.1, 33.1; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3069, 3035, 2929, 2864, 1734, 1264, 1099; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{49}\text{H}_{51}\text{F}_3\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 847.3428, trouvée 847.3419.

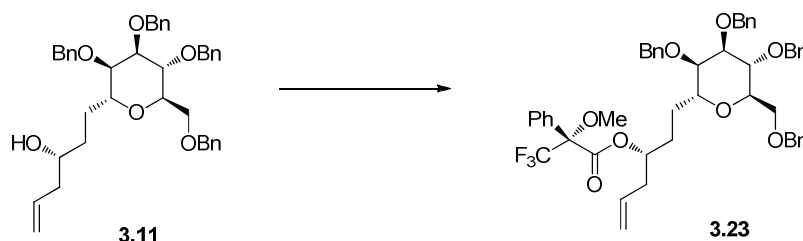


($\sigma R,2R$) Benzylacétate σ -méthoxy- σ -(trifluorométhyl)-1-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-pent-4-én-2-yl (3.21). Réalisé selon la procédure générale de la préparation des dérivés Mosher. Le composé **3.21** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 7:3) et a été isolé sous forme d'huile jaune (87%): $[\alpha]_D^{20} +23.7$ (c 1.0 CHCl_3); RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.86-1.92 (m, 2H), 2.29-2.44 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.52 (dd, $J = 2.9, 5.8$ Hz, 1H), 3.66-3.79 (m, 3H), 3.81-3.88 (m, 2H), 4.04-4.10 (m, 1H), 4.47-4.54 (m, 7H), 4.59 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 5.26-5.30 (m, 1H), 5.47-5.61 (m, 1H), 7.16-7.33 (m, 23H), 7.49-7.51 (m, 2H); RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 165.8, 138.2, 138.0 (3x), 132.8, 132.3, 129.4, 128.3-127.7 (25x), 118.5, 76.2, 75.7, 74.4, 74.1, 73.6, 73.3 (2x), 73.2, 72.3, 71.5, 71.4, 68.6, 55.5, 37.2, 33.6; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3069, 3035, 2924, 2864, 1744, 1497, 1456, 1271, 1099; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{49}\text{H}_{51}\text{F}_3\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 847.3428, trouvée 847.3413.

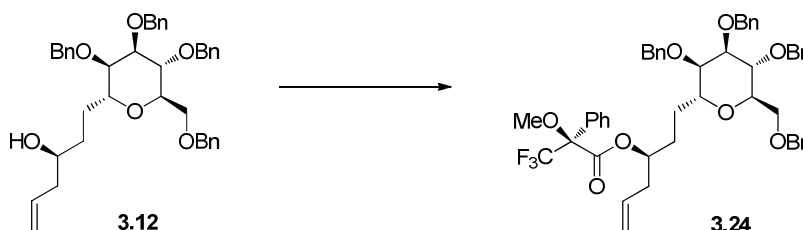


($\sigma S,3R$) Benzylacétate σ -méthoxy- σ -(trifluorométhyl)-1-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-hex-5-én-3-yl (3.22). Réalisé selon la procédure générale de la préparation des dérivés Mosher. Le composé **3.22** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 7:3) et a été isolé sous forme d'huile jaune (99%): RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.54-1.65 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 2H), 2.28 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.49-3.51 (m, 1H), 3.65-3.80 (m, 5H), 3.91-3.97 (m, 1H), 3.49-3.52 (m, 7H), 4.65 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.98 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.12-5.17 (m, 1H), 5.51-

5.65 (m, 1H), 7.20-7.33 (m, 23H), 7.49-7.51 (m, 2H); RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 166.2, 138.3, 138.2, 138.1 (2x), 132.7, 129.5-127.4 (27x), 118.4, 76.5, 75.9 (2x), 75.8, 74.7, 73.4 (2x), 73.2, 72.1, 71.3 (2x), 68.9, 55.4, 38.1, 29.3, 25.3.

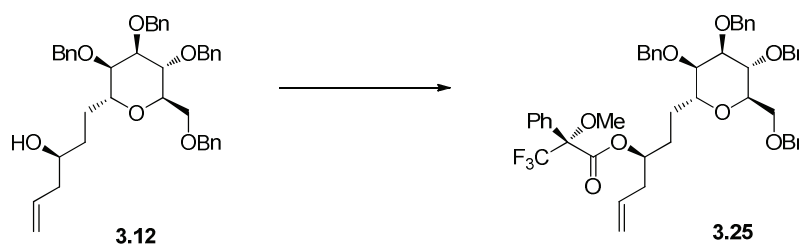


($\sigma R,3R$) Benzylacétate σ -méthoxy- σ -(trifluorométhyl)-1-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-hex-5-én-3-yl (3.23). Réalisé selon la procédure générale de la préparation des dérivés Mosher. Le composé **3.23** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 7:3) et a été isolé sous forme d'huile jaune (97%): RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.44-1.59 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 2H), 2.28-2.36 (m, 2H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.62-3.65 (m, 3H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.87-3.92 (m, 1H), 4.45-4.53 (m, 7H), 4.66 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 5.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.13-5.18 (m, 1H), 5.61-5.75 (m, 1H), 7.16-7.28 (m, 23H), 7.47-7.49 (m, 2H); RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 166.2, 138.3 (2x), 138.1, 138.0, 133.0, 129.5-127.3 (27x), 118.5, 75.8 (2x), 74.8 (2x), 73.7, 73.2 (2x), 72.1, 71.7, 71.3, 69.0 (2x), 55.5, 38.3, 29.3, 24.7.



($\sigma S,3S$) Benzylacétate σ -méthoxy- σ -(trifluorométhyl)-1-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-hex-5-én-3-yl (3.24). Réalisé selon la procédure générale de la préparation des dérivés Mosher. Le composé **3.24** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 7:3) et a été isolé sous forme d'huile jaune (69%): RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.32-1.54 (m, 2H), 1.72-1.80 (m, 2H), 2.35 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H),

3.37 (dd, $J = 2.9, 4.6$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.61-3.66 (m, 2H), 3.69-3.73 (m, 2H), 3.75-3.80 (m, 2H), 4.46-4.51 (m, 7H), 4.64 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 5.06 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 5.05-5.12 (m, 1H), 5.62-5.75 (m, 1H), 7.16-7.31 (m, 23H), 7.48-7.51 (m, 2H); RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 166.2, 138.3, 138.2, 138.1 (2x), 132.3, 129.5, 128.3-127.3 (26x), 118.5, 76.9, 75.9, 74.8 (2x), 73.6, 73.4, 73.3, 72.3 (2x), 72.2, 71.5, 69.0, 55.6, 38.5, 29.8, 25.7.



($\sigma R,3S$) Benzylacétate σ -méthoxy- σ -(trifluorométhyl)-1-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-hex-5-én-3-yl (3.25). Réalisé selon la procédure générale de la préparation des dérivés Mosher. Le composé **3.25** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 7:3) et a été isolé sous forme d'huile incolore (quant.): RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.49-1.63 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H), 2.30 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.47-3.49 (m, 1H), 3.66-3.75 (m, 3H), 3.79-3.86 (m, 3H), 4.46-4.56 (m, 7H), 4.62 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.98 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.07-5.10 (m, 1H), 5.51-5.65 (m, 1H), 7.19-7.33 (m, 23H), 7.50-7.52 (m, 2H); RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 166.1, 138.3, 138.1, 138.0 (2x), 132.5, 132.2, 129.5, 128.3-127.4 (25x), 118.4, 76.6, 76.2, 76.0, 74.6, 73.5, 73.3 (2x), 73.2, 72.3, 71.8, 71.4, 68.9, 55.4, 38.1, 29.7, 26.2.

5.3.1. Attribution de la configuration absolue des alcools homoallyliques *via* la méthode de Mosher

L'approche faisant appel à l'analyse des spectres RMN ^1H lors de l'assignation de la configuration des alcools secondaires est possible en raison de l'effet anisotrope que engendre le groupement phényle de l'auxiliaire chiral MTPA sur les substituents R_1 et R_2 de la molécule d'intérêt (Figure 5.2).¹⁰ Le groupe de Mosher a assumé que la conformation la plus représentative de l'ester MTPA est celle où le carbonyle, le

groupement CF_3 et le proton situé entre les groupements R_1 et R_2 sont situés dans le même plan. Les protons situés sur le groupement R_2 seront blindés par le groupement phényle de l'ester (*R*)-MTPA, tandis que les protons du groupement R_1 restent inchangés. Par contre, l'inverse a lieu dans le dérivé ester (*S*)-MTPA, puisque les protons du groupement R_1 seront blindés par le groupement phényle et les protons du groupement R_2 ne seront pas affectés (Figure 5.2). Ces blindages sélectifs seront exprimés en utilisant le paramètre « $\Delta\delta^{\text{SR}}$ », qui correspond à la différence de déplacement chimique d'un même proton dans l'ester (*S*)-MTPA et l'ester (*R*)-MTPA. Ainsi, tous les protons déblindés du dérivé ester (*R*)-MTPA présenteront une valeur ($\Delta\delta^{\text{SR}}$) positive, tandis que tous les protons déblindés de l'ester (*S*)-MTPA présenteront quant à eux une valeur ($\Delta\delta^{\text{SR}}$) négative. Dans l'exemple spécifique de la Figure 5.2, le signe des protons du groupement R_1 devrait avoir une valeur positive et le signe des protons du groupement R_2 a une valeur négative (voir encadré). Dans le cas où la configuration du groupement alcool est inverse, les signes de la valeur ($\Delta\delta^{\text{SR}}$) de chacun des groupements sont inversés. Il est important de noter que la détermination de la configuration absolue par la méthode de Mosher est empirique et les modèles présentés dans la Figure 5.2 constituent un outil de corrélation entre des déplacements chimiques des spectres RMN ^1H et une configuration absolue d'un composé. De ce fait, l'assignation devrait adhérer à 3 prérequis: *i*) la valeur de $\Delta\delta^{\text{SR}}$ devrait être assez grande; *ii*) le signe de $\Delta\delta^{\text{SR}}$ devrait être identique pour tous les protons d'un même groupement et *iii*) lorsque la valeur $\Delta\delta^{\text{SR}}$ est positive pour un groupement, elle devrait être négative pour l'autre.¹⁰ Finalement, il a été démontré que les conformations des esters MTPA proposées par la méthode empirique de Mosher sont en réalité beaucoup plus complexes.¹¹ Cependant, le modèle simplifié de Mosher permet généralement une compréhension et une corrélation adéquates entre les déplacements chimiques du spectre RMN ^1H et la configuration absolue des alcools secondaires.

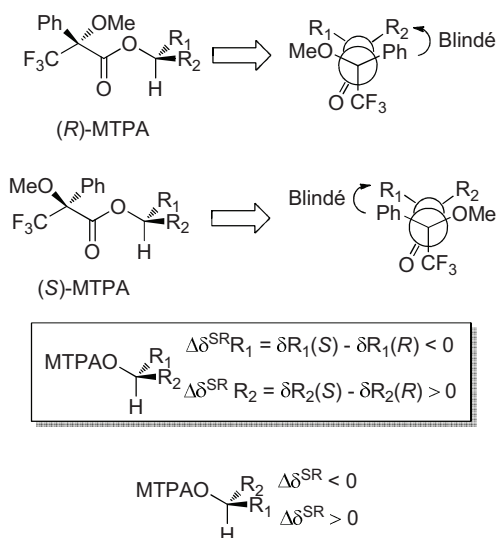
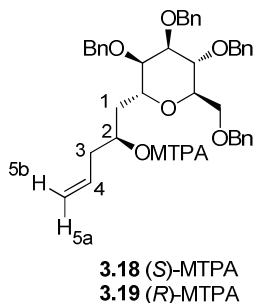


Figure 5.2. Modèle proposé par le groupe de Mosher: détermination de la configuration et signes attendus pour les $\Delta\delta^{SR10}$

Les esters **3.18-3.21** ont été analysés par spectroscopie RMN ^1H et COSY (corrélation $^1\text{H}-^1\text{H}$). Ces analyses ont révélé les déplacements chimiques des groupements de part et d'autre du groupement ester MTPA, ce qui a rendu possible la comparaison et la détermination des valeurs de $\Delta\delta^{SR}$. Le Tableau 5.2 présente les différences de déplacements chimiques ($\Delta\delta^{SR}$) de certains signaux des spectres RMN ^1H (positions indiquées sur l'aglycone) des dérivés esters **3.18** et **3.19**. Ainsi, la différence des déplacements chimiques des composés **3.18** et **3.19**, visualisée par la spectroscopie RMN ^1H , a donné une valeur positive pour les protons H-1 (Entrée 1) et négative pour les protons H-3, H-4 et H-5 (entrées 2-5). De plus, comparativement au modèle de Mosher présenté en Figure 5.1, le groupement R_1 correspond à la fonction allyle, tandis que le groupement R_2 est l'unité glucide. Les signes des $\Delta\delta^{SR}$ sont présentés dans l'encadré (Figure 5.2), et sont identiques à ceux du Tableau 5.1. De plus, ces résultats concordent avec l'analyse de la seconde paire d'ester (**3.20** et **3.21**) (Tableau 5.2). Dans ce cas, la différence des déplacements chimiques entre certains protons des molécules **3.20** et **3.21** donnent une valeur négative pour les protons H-1 (entrée 1) et une valeur positive pour les protons H-3, H-4 et H-5 (entrées 2-5). Par comparaison, les signes de $\Delta\delta^{SR}$ indiqués dans les Tableaux 5.1 et 5.2 sont exactement à l'opposé pour chacun des protons donnés.

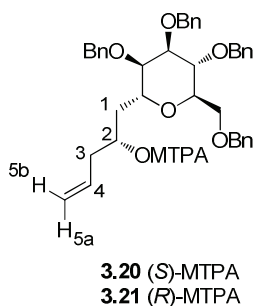
Tableau 5.1. Différence des déplacements chimiques ($\Delta\delta^{\text{SR}}$) de certains signaux des spectres RMN ^1H des dérivés esters MTPA **3.18** et **3.19**



Entrée	Position	Signaux de 3.18 δ (ppm) ^a	Signaux de 3.19 δ (ppm) ^a	$\Delta\delta^{\text{SR}}$
1	1	1.82	1.76	> 0
2	3	2.37	2.45	< 0
3	4	5.59	5.71	< 0
4	5a	4.97	5.07	< 0
5	5b	4.99	5.09	< 0

^aRMN ^1H (600 MHz).

Tableau 5.2. Différence des déplacements chimiques ($\Delta\delta^{\text{SR}}$) de certains signaux des spectres RMN ^1H des esters MTPA **3.20** et **3.21**

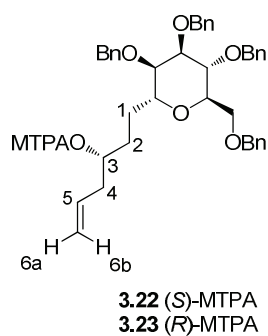


Entrée	Position	Signaux de 3.20 δ (ppm) ^a	Signaux de 3.21 δ (ppm) ^a	$\Delta\delta^{\text{SR}}$
1	1	1.72	1.89	< 0
2	3	2.42	2.37	> 0
3	4	5.67	5.54	> 0
4	5a	5.01	4.91	> 0
5	5b	5.06	4.96	> 0

^aRMN ^1H (600 MHz).

Les Tableaux 5.3 et 5.4 présentent les différences des déplacements chimiques ($\Delta\delta^{\text{SR}}$) de certains signaux RMN ^1H des dérivés esters MTPA **3.22/3.23** et **3.24/3.25** respectivement. Comme précédemment, les signes des valeurs $\Delta\delta^{\text{SR}}$ sont opposés si l'on compare les 2 tableaux.

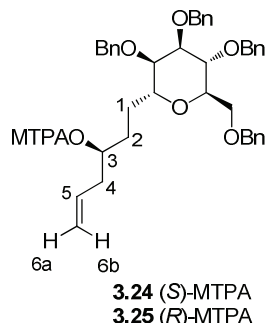
Tableau 5.3. Différence des déplacements chimiques ($\Delta\delta^{\text{SR}}$) de certains signaux des spectres RMN ^1H des dérivés esters MTPA **3.22** et **3.23**



Entrée	Position	Signaux de 3.22 δ (ppm) ^a	Signaux de 3.23 δ (ppm) ^a	$\Delta\delta^{\text{SR}}$
1	1	1.78	1.69	> 0
2	2	1.60	1.52	> 0
3	4	2.28	2.32	< 0
4	5	5.58	5.68	< 0
5	6a	4.98	5.06	< 0
6	6b	4.94	5.01	< 0

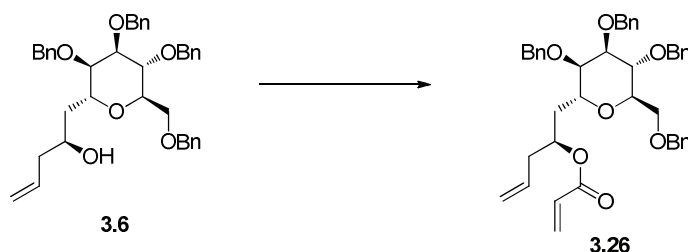
^aRMN ^1H (600 MHz).

Tableau 5.4. Différence des déplacements chimiques ($\Delta\delta^{SR}$) de certains signaux des spectres RMN ^1H des esters MTPA **3.24** et **3.25**



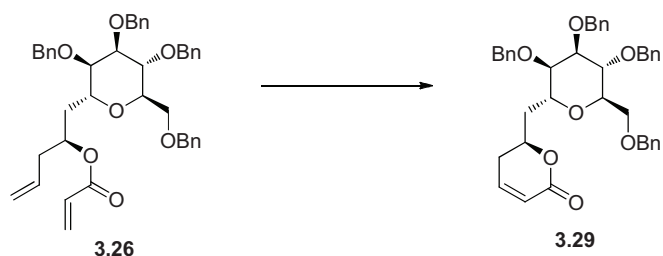
Entrée	Position	Signaux de 3.24 δ (ppm) ^a	Signaux de 3.25 δ (ppm) ^a	$\Delta\delta^{SR}$
1	1	1.43	1.56	< 0
2	2	1.77	1.84	< 0
3	4	2.35	2.30	> 0
4	5	5.69	5.58	> 0
5	6a	5.06	4.98	> 0
6	6b	5.02	4.94	> 0

^aRMN ^1H (600 MHz).



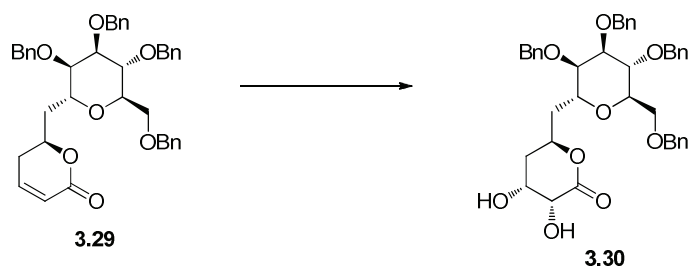
(2S) 2-Propénoate-1-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-pent-4-én-2-yl (3.26). À une solution du composé **3.6** (224 mg, 0.368 mmol) dans le DCM (3.6 mL, 0.10 M), ont été ajoutés la DIPEA (128 μL , 0.735 mmol) et le chlorure d'acryloyle (44 μL , 0.52 mmol) goutte-à-goutte à 0 °C. La solution a été réchauffée à 24 °C et agitée pendant 16 h à cette température. De l'eau (5 mL) a été ajoutée et le mélange a été extrait avec du DCM (3 x 5 mL). La solution organique a été lavée avec de la saumure (3 x 5 mL), séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (toluène:Et₂O:CHCl₃ 8:1:1) pour donner le composé **3.26** (235 mg, 96%), isolé sous forme d'huile incolore: R_f 0.78 (Et₂O:toluène 1:3); $[\alpha]_D^{20} +20.7$ (c 0.9, CHCl₃); RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.77-1.85 (m, 2H), 2.35-2.40 (m, 2H),

3.59 (dd, $J = 3.0, 5.5$ Hz, 1H), 3.69-3.85 (m, 4H), 3.95 (t, $J = 5.8, 6.3$ Hz, 1H), 4.03-4.09 (m, 1H), 4.51-4.66 (m, 7H), 4.65 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 5.05-5.10 (m, 2H), 5.11-5.20 (m, 1H), 5.66-5.75 (m, 1H), 5.80 (dd, $J = 1.6, 10.4$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 10.4, 17.3$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 1.6, 17.3$ Hz, 1H), 7.20-7.36 (m, 20); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 165.5, 138.3, 138.1 (3x), 133.2, 130.5, 128.7, 128.3-127.4 (20x), 118.0, 76.3, 76.1, 74.3, 73.6, 73.5, 73.3, 72.0, 71.5, 70.3, 68.8, 68.7, 39.0, 33.9; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2918, 2862, 1718, 1192, 1089, 696; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 685.3136, trouvée 685.3129.

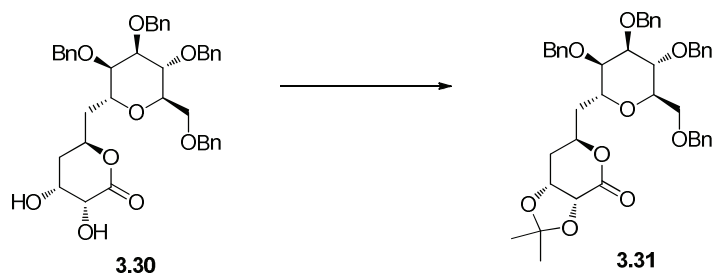


(6S) 5,6-Dihydro-6-[(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)méthyl]-2H-pyrann-2-one (3.29). Utilisant le catalyseur de Grubbs de première génération: À une solution du composé **3.26** (203 mg, 0.306 mmol) dans le DCM (15 mL, 0.020 M), a été ajouté du $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ (27 μL , 0.092 mmol) et le mélange a été chauffé à reflux pendant 1 h. Le catalyseur de Grubbs de première génération **2.27** (25 mg, 0.031 mmol) a été ajouté et le mélange a été chauffé à reflux pendant 16 h. Le mélange a été concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 2:1) pour donner le composé **3.29** (179 mg, 92%), isolé sous forme d'huile incolore. Utilisant le catalyseur de Grubbs de deuxième génération: À une solution du composé **3.26** (78 mg, 0.12 mmol) dans le DCM (12 mL, 10 mM), a été ajouté le catalyseur de Grubbs de deuxième génération **3.28** (10 mg, 0.012 mmol). Le mélange a été agité pendant 16 h à 24 °C et concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 2:1) pour donner le composé **3.29** (73 mg, 99%), isolé sous forme d'huile incolore: R_f 0.26 (Et_2O :toluène 1:3); $[\alpha]_D -18.0$ (c 0.9, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.78-1.91 (m, 1H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.31-2.40 (m, 1H), 2.42-2.53 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 2.5, 6.3$ Hz, 1H), 3.71-3.92 (m, 5H), 4.25-4.32 (m, 1H), 4.51-4.67 (m, 9H), 6.00-6.04 (m, 1H), 6.79-6.83 (m, 1H), 7.21-7.37 (m, 20H); RMN ^{13}C (75.5

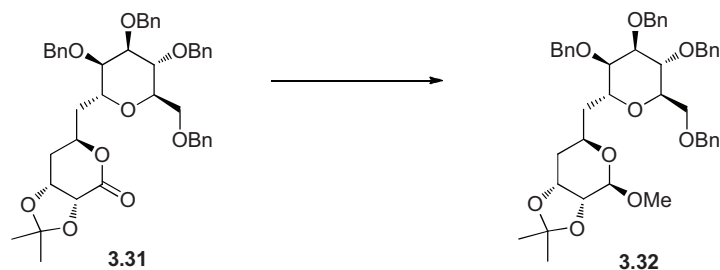
MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 164.2, 145.3, 138.2, 138.0 (3x), 128.4-127.5 (20x), 121.2, 76.2, 75.4, 74.7, 75.2, 74.2, 73.3, 73.1, 72.3, 71.4, 68.8, 67.8, 35.7, 30.0; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3031, 2928, 1715, 1091, 741; SMHR m/z calculée pour C₄₀H₄₂O₇ [M+Na]⁺ 657.2823, trouvée 657.2824.



(3R,4R,6S) 3,4-Dihydroxytétrahydropyrann-2-one-6-[(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)méthyl] (3.30). À une solution du composé **3.29** (151 mg, 0.237 mmol), dans un mélange acétone/eau (4:1, 2.4 mL, 0.10 M), ont été ajoutés du NMO (69 mg, 0.59 mmol) et du OsO₄ (4% dans l'eau, 90 μ L, 0.014 mmol). La solution résultante a été agitée à 24 °C pendant 16 h, puis du NaHSO₃ 10% aqueux (5 mL) a été ajouté au milieu réactionnel, agité pendant 5 min et dilué par l'addition d'AcOEt (10 mL). La phase organique a été séparée et la phase aqueuse a été extraite avec l'AcOEt (5 x 10 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:2) pour donner le composé **3.30** (116 mg, 73%), isolé sous forme d'un solide blanc: R_f 0.15 (AcOEt:hexanes 2:1); pf 146-147 °C (AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D$ +26.6 (c 1.0, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.69-1.82 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 3.00 (br s, 1H), 3.56 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.67-3.89 (m, 6H), 4.02 (s, 1H), 4.22-4.25 (m, 2H), 4.46-4.61 (m, 8H), 4.93-5.00 (m, 1H), 7.20-7.32 (m, 20H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 173.7, 138.3, 138.0 (3x), 128.3-127.4 (20x), 76.1, 75.4, 75.2, 74.5, 74.1, 73.3, 73.0, 72.2, 71.3, 70.4, 68.8, 67.6, 66.0, 36.5, 34.4; IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 3462, 3019, 1734, 1217, 1099, 772; SMHR m/z calculée pour C₄₀H₄₄O₉ [M+H]⁺ 669.3058, trouvée 669.3061.

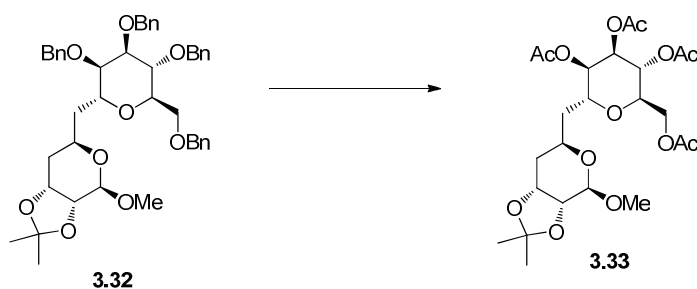


(3aR,6S,7aR) 2,2-Diméthyl-dihydro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyrann-4(6H)-one-6-[(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)méthyl] (3.31). À une solution du composé **3.30** (272 mg, 0.407 mmol) dans l'acétone (2.5 mL, 0.16 M), ont été ajoutées du 2,2-DMP (0.78 mL, 0.52 M) et du $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.1 mL). La solution jaunâtre a été agitée à 24 °C pendant 2 h. De la Et_3N (0.2 mL) a été ajouté et le mélange a été concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 7:3) pour donner le composé **3.31** (213 mg, 74%), isolé sous forme d'un solide blanc: R_f 0.50 (AcOEt:hexanes 1:1); pf 153-154 °C (AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{20} +23.3$ (c 0.5, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.32 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.93-2.01 (m, 1H), 2.07-2.12 (m, 1H), 3.53-3.55 (m, 1H), 3.64-3.81 (m, 4H), 3.84-3.88 (m, 1H), 4.20-4.27 (m, 1H), 4.43-4.60 (m, 10H), 4.80-4.88 (m, 1H), 7.16-7.31 (m, 20H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 168.1, 138.3, 138.0 (3x), 128.6-127.4 (20x), 110.7, 76.1, 75.2, 74.7, 74.3, 73.3, 73.2, 72.9, 72.4, 72.2, 71.8, 71.3, 68.8, 67.6, 35.7, 34.6, 25.9, 24.0; IR (KBr, ν (cm^{-1})) 2932, 2867, 1736, 1088, 907, 733; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 731.3191, trouvée 731.3190.



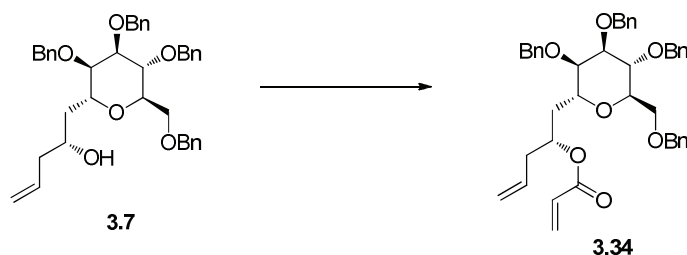
(2,3,4,6-Tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)méthyl[(3aR,4R,6S,7aR)-4-méthoxy-2,2-diméthyl-tétrahydro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyrann-6-yl]méthoxy (3.32). À une solution du composé **3.31** (213 mg, 0.301 mmol) dans le toluène (3.5 mL, 85 mM), à -78 °C a été ajouté du DIBAL (0.512 mL, 0.512 mmol, 1 M dans le THF). Le

mélangé a été agité pendant 1.5 h à -78 °C et du MeOH (1.3 mL) a été ajouté. Le mélange a été réchauffé à 24 °C et une solution saturée de tartrate de sodium/potassium (1.3 mL) a été ajoutée, suivie par l'AcOEt (5 mL). Le mélange a été extrait avec de l'AcOEt (3 x 5 mL) et les phases organiques combinées ont été séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. À une solution du produit brut dans le DCM (2.6 mL, 0.12 M) ont été ajoutés de l'Ag₂O (418 mg, 1.81 mmol) et du MeI (0.374 mL, 6.02 mmol). Le mélange a été agité à 24 °C pendant 3.5 h dans le noir, filtré sur celite et concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 4:1) pour donner le composé **3.32** (161 mg, 74%), isolé sous forme d'huile incolore: *R_f* 0.62 (AcOEt:hexanes 1:1); [α]_D -12.2 (*c* 1.3, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.32 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.60-1.71 (m, 3H), 1.96-2.02 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.58-3.60 (m, 1H), 3.73-3.76 (m, 5H), 3.83-3.89 (m, 2H), 4.25-4.35 (m, 3H), 4.47-4.72 (m, 8H), 7.15-7.38 (m, 20H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 138.3 (2x), 138.2 (2x), 129.0-127.5 (20x), 109.1, 103.2, 76.3, 75.1, 74.9, 74.0, 73.4 (2x), 73.3, 72.6, 72.0, 71.4, 69.7, 69.2, 66.9, 56.7, 35.5, 33.2, 27.9, 25.8; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 2922, 2868, 1455, 1096, 738; SMHR *m/z* calculée pour C₄₄H₅₂O₉ [M+Na]⁺ 747.3504, trouvée 747.3489.



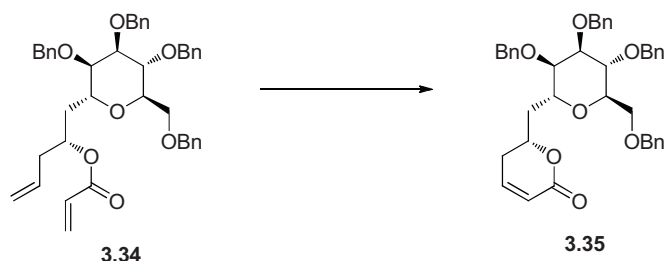
(2,3,4,6-Tétra-O-acétyl- α -D-mannopyrannosyl)méthyl[[(3aR,4R,6S,7aR)-4-méthoxy-2,2-diméthyltétrahydro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyrann-6-yl]méthoxy] (**3.33**). À une solution du composé **3.32** (18 mg, 0.025 mmol) dans le MeOH (5 mL) ont été ajoutés du Pd/C 10% (2 mg) et de l'AcOH (10 μ L). Le mélange a été agité pendant 16 h à 24 °C sous une pression positive d'hydrogène gazeux. Le mélange a été filtré sur celite et concentré sous pression réduite. À une solution du produit brut dans la pyridine (5 mL) a été ajouté de l'Ac₂O (2.5 mL). Le mélange a été agité pendant 16 h à 24 °C et de l'AcOEt

(10 mL) a été ajouté. La solution a été lavée avec du HCl 1 M (3 x 5 mL), une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (3 x 5 mL) et de saumure (3 x 5 mL). La solution organique a été séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:1) pour donner le composé **3.33** (13 mg, quant.), isolé sous forme d'huile incolore: R_f 0.25 (AcOEt:hexanes 1:1); $[\alpha]_D$ -19.4 (c 0.6, CHCl₃); RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.36 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.88-1.93 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.82 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.86-3.90 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 3.0, 12.0 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.35 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.42 (br s, 1H), 5.17-5.20 (m, 2H), 5.25 (dd, J = 3.2, 8.4 Hz, 1H); NMR ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 170.6, 170.1, 169.8, 169.6, 109.2, 103.2, 75.0, 72.4, 71.0, 70.8, 70.6 (2x), 68.6, 65.9, 62.3, 56.8, 34.9, 32.9, 27.9, 25.7, 20.9, 20.8, 20.7 (2x); IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3020, 1735, 1216, 774; SMHR m/z calculée pour C₂₄H₃₆O₁₃ [M+Na]⁺ 555.2048, trouvée 555.2047.

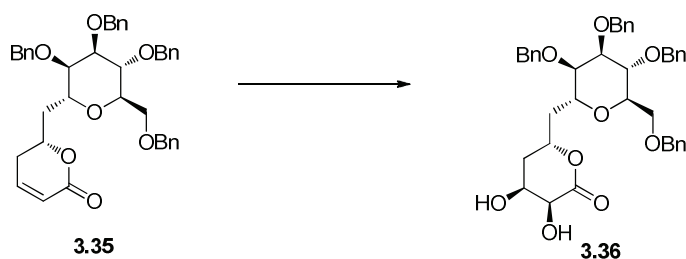


(2R) 2-Propénoate-1-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)pent-4-én-2-yl (3.34). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **3.26**. Le composé **3.34** a été purifié par chromatographie éclairée (toluène:Et₂O:CHCl₃ 8:1:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (98%): R_f 0.73 (Et₂O:toluène 1:3); $[\alpha]_D$ +4.2 (c 0.9, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.76 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 3.58-3.60 (m, 1H), 3.71-3.83 (m, 3H), 3.92-3.97 (m, 1H), 4.12-4.18 (m, 1H), 4.50-4.67 (m, 7H), 4.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.05-5.14 (m, 2H), 5.73 (m, 1H), 5.80 (dd, J = 1.4, 10.4, 1H), 6.08 (dd, J = 10.4, 17.3 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 1.6, 17.3 Hz, 1H), 7.19-7.39 (m, 20H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 165.5, 138.3 (2x), 138.2, 138.1, 133.3, 130.6, 128.6, 128.3-127.4 (20x), 118.1, 77.4, 75.7, 74.7, 74.1, 73.4, 73.3, 72.0, 71.5, 71.0,

70.2, 69.0, 37.9, 33.2; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2918, 285, 1717, 1194, 1090, 696; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 685.3136, trouvée 685.3139.

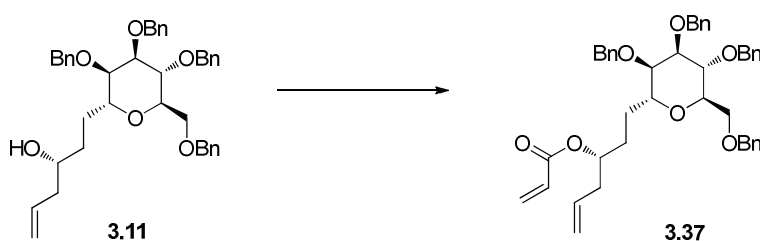


(6R) 5,6-Dihydro-6-[(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)méthyl]-2H-pyrann-2-one (3.35). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé 3.29. Le composé 3.35 a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 2:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (86%): R_f 0.27 (Et₂O:toluène 1:3); $[\alpha]_D +51.7$ (c 0.9, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.99 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.29-2.46 (m, 2H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.69-3.72 (m, 1H), 3.70-3.81 (m, 2H), 3.88-3.99 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 1H), 4.46-4.68 (m, 9H) 5.95-5.99 (m, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 7.21-7.38 (m, 20H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 164.5, 145.4, 138.1, 137.9 (2x), 137.8, 128.4-127.6 (20x), 121.0, 76.2, 75.2, 74.8, 74.5, 73.8, 73.1, 72.8, 72.5, 71.7, 68.2, 66.9, 35.1, 28.3; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3031, 2868, 1717, 1091, 1072, 697; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 657.2823, trouvée 657.2816.

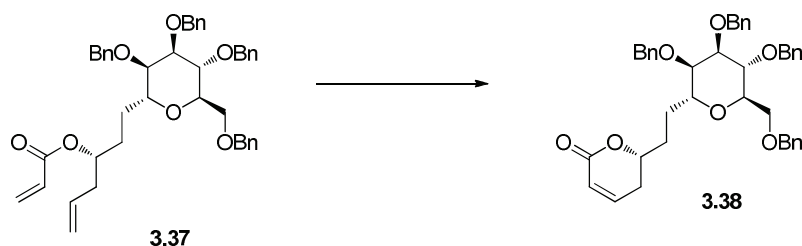


(3S,4S,6R) 3,4-Dihydroxytétrahydropyrann-2-one-6-[(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)méthyl] (3.36). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé 3.30. Le composé 3.36 a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:2) et a été isolé sous forme d'un solide blanc (75%): R_f 0.28 (AcOEt:hexanes 2:1); pf 103-105 °C (AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D +3.7$ (c 1.0, CHCl₃); RMN

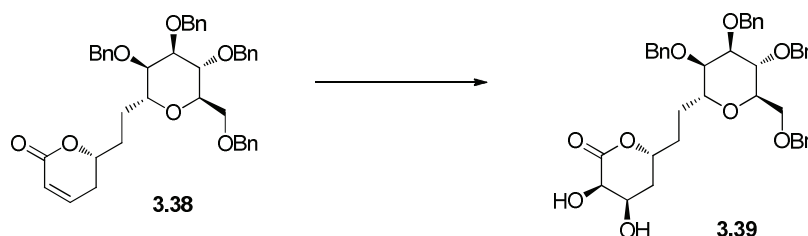
^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.86-2.20 (m, 4H), 2.93 (br s, 1H), 3.57-3.62 (m, 2H), 3.74-3.76 (m, 2H), 3.82-3.91 (m, 2H), 3.98 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.12-4.17 (m, 2H), 4.45-4.62 (m, 8H), 4.91-5.00 (m, 1H), 7.20-7.32 (m, 20H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 174.1, 138.0, 137.9, 137.8 (2x), 128.3-127.5 (20x), 76.0, 75.6, 75.3, 74.5, 73.6, 73.1 (2x), 72.3, 71.4, 70.4, 68.5, 67.3, 66.0, 34.9, 32.8; IR (KBr, ν (cm^{-1})) 3421, 2867, 1734, 1454, 1101, 750; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 669.3058, trouvée 669.3070.



(3R) 2-Propénoate-1-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-hex-5-én-3-yl (3.37). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **3.26**. Le composé **3.37** a été purifié par chromatographie éclairée (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7.5:1.5:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (90%): R_f 0.69 (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7:2:1); $[\alpha]_D^{+11.0}$ (c 1.0, CHCl₃); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.47-1.82 (m, 4H), 2.32-2.37 (m, 2H), 3.57-3.59 (m, 1H), 3.73-3.90 (m, 6H), 3.99-4.04 (m, 1H), 4.52-4.62 (m, 7H), 4.70-4.74 (m, 1H), 5.05-5.11 (m, 2H), 5.69-5.82 (m, 2H), 6.04-6.17 (m, 1H), 6.40 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 7.22-7.40 (m, 20H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 165.7, 138.2, 138.0 (3x), 133.3, 130.4, 128.6-127.5 (20x), 117.7, 76.9, 75.6, 74.7, 73.6, 73.2 (2x), 73.1, 72.7, 71.9, 71.8, 71.2, 68.9, 38.6, 30.0, 25.2; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3019, 2872, 1717, 1216, 909, 759; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 699.3292, trouvée 699.3279.

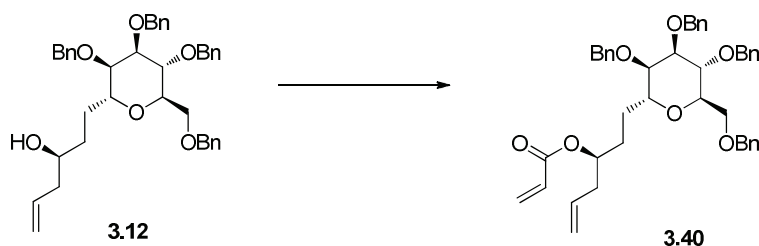


(3R) 5,6-Dihydro-6-[(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)éthyl]-2H-pyrann-2-one (3.38). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **3.29**. Le composé **3.38** a été purifié par chromatographie éclairée (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7:2:1) et a été isolé sous forme d'huile jaunâtre (86%): *R_f* 0.24 (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7:2:1); [α]_D -11.7 (*c* 0.6, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.60-1.93 (m, 4H), 2.19-2.23 (m, 2H), 3.59 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.76-3.81 (m, 4H), 3.98 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.40-4.45 (m, 1H), 4.48-4.59 (m, 7H), 4.68 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.75-6.81 (m, 1H), 7.20-7.36 (m, 20H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 164.3, 145.1, 138.2, 138.1 (2x), 138.0, 128.3-127.4 (20x), 121.1, 77.5, 76.8 (2x), 76.0, 74.8, 73.5, 73.3, 73.1, 72.1, 71.6, 68.9, 30.5, 29.1, 24.5; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3031, 2867, 1718, 1095, 1029, 739, 699; SMHR *m/z* calculée pour C₄₁H₄₄O₇ [M+H]⁺ 649.3160, trouvée 649.3157.

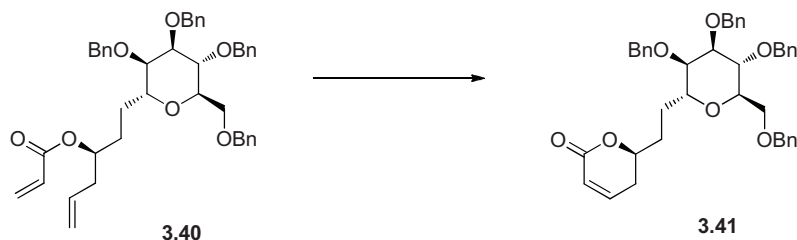


(3S,4S,6R) 3,4-Dihydroxytétrahydropyrann-2-one-6-[(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)éthyl] (3.39). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **3.30**. Le composé **3.39** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 2:1) et a été isolé sous forme d'un semi-solide visqueux (82%): *R_f* 0.36 (AcOEt:hexanes 2:1); [α]_D +20.8 (*c* 2.0, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.53-1.85 (m, 5H), 2.09 (dt, *J* = 4.1, 14.7 Hz, 1H), 3.13 (br s, 1H), 3.56 (dd, *J* = 2.2, 4.9 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 1.9, 9.6 Hz, 1H), 3.73-3.79 (m, 5H), 3.92-3.98 (m, 2H), 4.23 (br s, 1H), 4.48-4.56 (m, 7H), 4.66 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.71-4.76 (m, 1H), 7.18-7.32 (m,

20H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 174.2, 138.4, 138.3, 138.2 (2x), 128.5-127.6 (20x), 77.6 (2x), 76.2, 74.9, 73.7, 73.5, 73.3, 72.4, 71.9, 71.8, 70.6, 69.1, 66.2, 34.1, 31.6, 25.1; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3446, 2920, 2869, 1735, 1455, 1103, 752; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 683.3215, trouvée 683.3208.

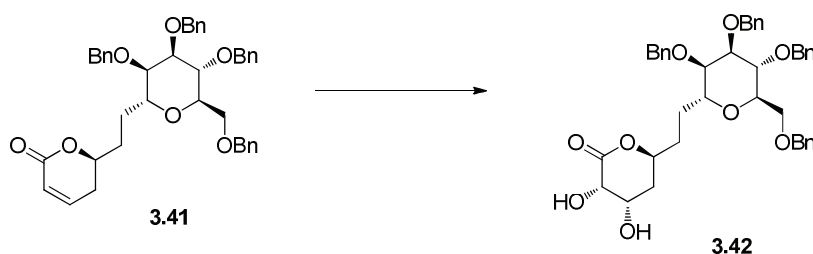


(3S) 2-Propénoate-1-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-hex-5-én-3-yl (3.40). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **3.26**. Le composé **3.40** a été purifié par chromatographie éclairée (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7.5:1.5:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (quant.): R_f 0.69 (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7:2:1); $[\alpha]_D^{20} +10.3$ (c 0.7, CHCl₃); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.55-1.61 (m, 3H), 1.79-1.85 (m, 1H), 2.29-2.33 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.70-3.91 (m, 7H), 4.67 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.94-5.08 (m, 3H), 5.65-5.76 (m, 1H), 5.79 (dd, $J = 1.4, 10.5$ Hz, 1H), 6.09 (dd, $J = 10.4, 17.3$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 1.5, 17.3$ Hz, 1H), 7.19-7.31 (m, 20H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 165.7, 138.3, 138.1 (2x), 138.0, 133.3, 130.4, 128.7-127.4 (20x), 117.8, 76.7, 76.0, 74.7, 73.5 (2x), 73.4 (2x), 73.2, 72.3, 72.1, 71.5, 68.9, 38.6, 30.0, 26.0; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3017, 2867, 1717, 1216, 1078, 757; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 699.3292, trouvée 699.3294.

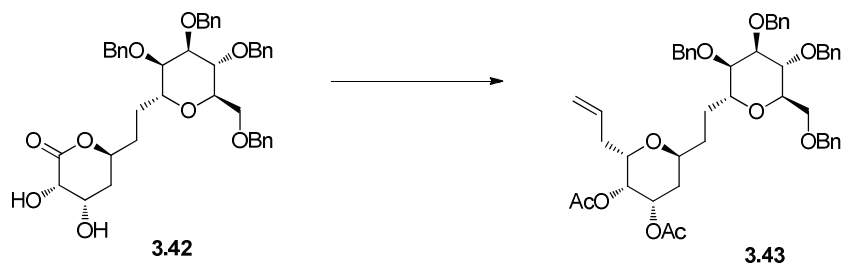


(3S) 5,6-Dihydro-6-[(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)éthyl]-2H-pyrann-2-one (3.41). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **3.29**. Le composé **3.41** a été purifié par chromatographie éclairée (toluène:Et₂O:CHCl₃

7:2:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (96%): R_f 0.24 (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7:2:1); $[\alpha]_D +30.3$ (c 0.8, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.63-1.83 (m, 4H), 2.20-2.24 (m, 2H), 3.58 (dd, $J = 2.6, 4.8$ Hz, 1H), 3.67-3.85 (m, 5H), 3.93-3.97 (m, 1H), 4.35-4.40 (m, 1H), 4.48-4.58 (m, 7H), 4.68 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.75-6.81 (m, 1H), 7.17-7.35 (m, 20H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 164.2, 144.9, 138.2, 138.0 (3x), 128.7-127.4 (20x), 121.1, 77.8, 77.0, 75.9, 74.7, 73.6, 73.3, 73.1, 72.7, 72.0, 71.5, 69.0, 31.4, 29.4, 25.2; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3030, 2869, 1718, 1455, 1252, 1095, 741; SMHR m/z calculée pour C₄₁H₄₄O₇ [M+H]⁺ 649.3160, trouvée 649.3156.

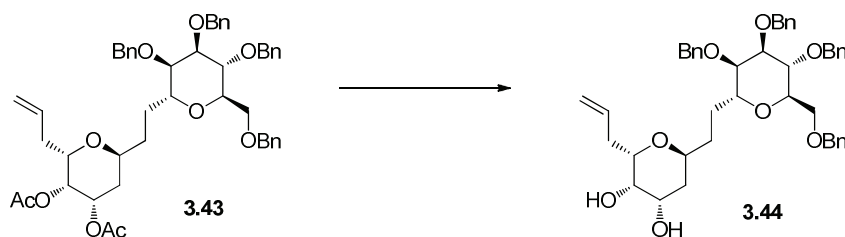


(3*S*,4*S*,6*S*) 3,4-Dihydroxytétrahydropyrann-2-one-6-[(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)éthyl] (3.42). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **3.30**. Le composé **3.42** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 2:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (79%): R_f 0.36 (AcOEt:hexanes 2:1); $[\alpha]_D -2.9$ (c 1.6, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.59-1.77 (m, 5H), 2.10 (dt $J = 3.5$ Hz, 14.3 Hz, 1H), 3.23 (br s, 1H), 3.56 (dd, $J = 2.4, 4.4$ Hz, 1H), 3.67-3.83 (m, 6H), 3.92-3.96 (m, 1H), 3.98 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.22 (br s, 1H), 4.48-4.57 (m, 7H), 4.66-4.70 (m, 2H), 7.18-7.32 (m, 20H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 173.9, 138.2, 138.0 (3x), 128.3-127.6 (20x), 78.2, 76.9, 75.8, 74.7, 73.6, 73.2 (2x), 72.4, 72.1, 71.5, 70.4, 69.0, 66.0, 34.0, 32.0, 25.4; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3439, 2930, 2869, 1734, 1103, 740; SMHR m/z calculée pour C₄₁H₄₆O₉ [M+H]⁺ 683.3215, trouvée 683.3204.

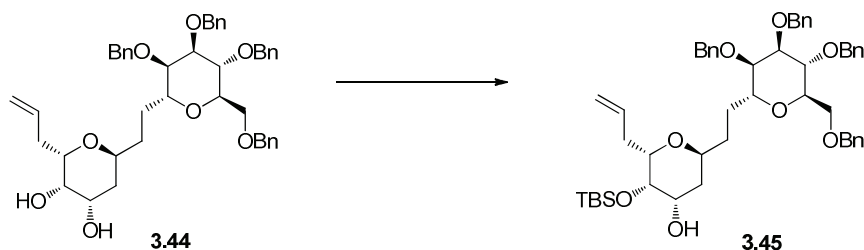


(2*S*,3*R*,4*S*,6*S*) **Tétrahydro-2-(2-propén-1-yl)-3,4-di-*O*-acétoxy-6-[(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)éthyl]-2*H*-pyranne (3.43).** À une solution du composé **3.42** (66 mg, 0.097 mmol) dans le toluène (0.9 mL, 0.1 M), à -78 °C a été ajouté du DIBAL (2.92 mL, 2.92 mmol, 1 M dans le THF). Le mélange a été agité à -78 °C pendant 1.5 h puis du MeOH (10 mL) a été ajouté doucement à cette température. Le mélange a été réchauffé à 24 °C et extrait avec de l'AcOEt (3 x 5 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (3 x 5 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été dissout dans la pyridine (3 mL) et l'Ac₂O a été ajouté (1.5 mL). La réaction a été agitée pendant 2 h à 24 °C. Du CHCl₃ (10 mL) a été ajouté à la réaction et le mélange a été lavé avec du HCl 1 M (3 x 5 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (3 x 5 mL). La solution organique a été séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 3:2) pour donner 67 mg (85 %) de l'intermédiaire tri-*O*-acétyle (R_f 0.46 (hexanes:AcOEt 3:2)) sous forme d'huile jaunâtre. Cet intermédiaire (67 mg, 0.0829 mmol) été dissout dans l'acétonitrile (0.8 mL, 0.1 M) et l'allylTMS (40 μ L, 0.25 mmol) a été ajouté goutte-à-goutte suivie de BF₃·OEt₂ (51 μ L, 0.41 mmol) à 0 °C. Le mélange a été agité 2 h à 0 °C et une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (10 mL) a été ajoutée. Le mélange a été extrait avec de l'AcOEt (3 x 5 mL), séché sur Na₂SO₄, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 4:1) pour donner le composé **3.43** (41 mg, 63%), isolé sous forme d'un solide blanc: R_f 0.32 (hexanes:AcOEt 4:1); pf 89-90 (AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D -15.6$ (c 0.5, CHCl₃); RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.50-1.58 (m, 4H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.68-1.73 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08-2.14 (m, 2H), 2.31-2.35 (m, 1H), 3.54 (dd, $J = 3.1, 4.8$ Hz, 1H), 3.63 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.72-3.77 (m, 4H), 3.81-3.83 (m, 2H), 3.90 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.98 (br s, 1H), 4.52-4.57 (m, 7H), 4.66 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H),

5.67-5.74 (m, 1H), 7.20-7.34 (m, 20H); RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 170.4, 170.1, 138.4, 138.2, 138.1 (2x), 133.8, 128.4-127.5 (20x), 117.6, 76.0, 74.8, 73.5, 73.3, 72.1 (2x), 71.9 (3x), 71.5, 69.6, 69.0, 68.7, 67.3, 35.4, 29.5, 27.3, 27.0, 20.9, 20.8; IR (KBr, ν (cm^{-1})) 2927, 1743, 1248, 1097; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 815.3766, trouvée 815.3749.

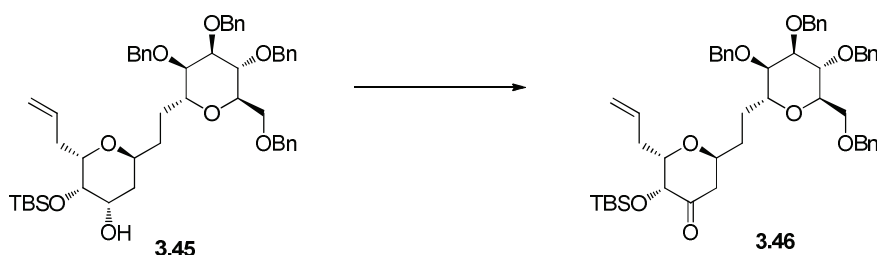


(2*S*,3*S*,4*S*,6*S*) **Tétrahydro-2-(2-propén-1-yl)-6-[(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)éthyl]-2*H*-pyrann-3,4-diol (3.44).** À une solution du composé **3.43** (59 mg, 0.074 mmol) dans un mélange THF/MeOH (1.48 mL, 1:2, 50 mM), a été ajouté une solution de NaOMe 1 M dans le MeOH jusqu'à l'obtention d'un pH de 9. Le mélange a été agité pendant 2 h à 24 °C, puis une résine acide (IR-120) a été ajoutée. Lorsque le pH a été ajusté à 7, le mélange a été filtré et concentré sous pression réduite. Le composé **3.44** (52 mg, quant.) a été isolé sous forme d'un solide blanc: R_f 0.29 (AcOEt:hexanes 2:1); pf 132-133 °C (AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D$ -1.6 (c 0.5, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.75-1.87 (m, 2H), 2.08-2.32 (m, 4H), 2.37-2.44 (m, 2H), 3.46 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.54-3.56 (m, 2H), 3.73-3.79 (m, 7H), 3.86-3.90 (m, 2H), 4.50-4.58 (m, 8H), 4.68 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.69-5.83 (m, 1H), 7.20-7.41 (m, 20H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 138.3, 138.1 (2x), 138.1, 134.4, 128.4-127.5 (20x), 117.3, 76.8, 76.1, 74.8, 73.6, 73.4, 73.2, 72.4, 72.2 (2x), 71.5, 70.6, 69.7, 69.2, 66.3, 35.5, 32.2, 27.2, 26.8; IR (KBr, ν (cm^{-1})) 3292, 2921, 1094; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 731.3554, trouvée 731.3546.



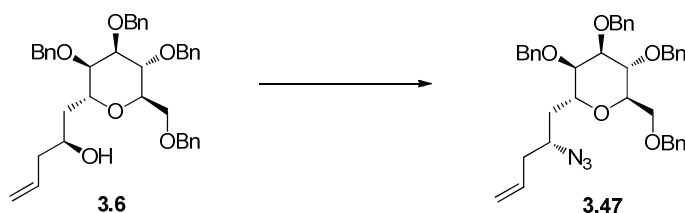
(2*S*,3*S*,4*S*,6*S*) Tétrahydro-2-(2-propén-1-yl)-3-[[[(1,1-diméthyléthyl)-diméthylsilyl]-oxy]-4-ol-6-[(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)éthyl]-2*H*-pyranne

(3.45). À une solution du composé **3.44** (160 mg, 0.234 mmol) dans la pyridine (2.3 mL, 0.1 M), ont été ajoutés du TBSCl (177 mg, 1.17 mmol) et du DMAP (5 mg, 0.05 mmol). Le mélange a été agité à 60 °C pendant 16 h et concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 4:1) pour donner le composé **3.45** (189 mg, 98%), isolé sous forme d'huile incolore: R_f 0.47 (AcOEt:hexanes 2:3); $[\alpha]_D -3.7$ (c 1.5, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 0.07 (s, 6H), 0.89 (s, 12H), 1.38-1.71 (m, 4H), 1.89-1.98 (m, 1H), 2.25-2.37 (m, 2H), 2.49-2.59 (m, 1H), 3.50-3.55 (m, 3H), 3.75-3.78 (m, 4H), 3.81-3.86 (m, 3H), 3.89-3.93 (m, 2H), 4.49-4.59 (m, 7H), 4.70 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.73-5.87 (m, 1H), 7.18-7.33 (m, 20H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 138.3, 138.2 (2x), 138.1, 135.3, 128.3-127.4 (20x), 116.8, 77.2, 76.1, 74.9, 73.8, 73.2 (2x), 72.9, 72.1, 71.4, 71.2, 70.4, 69.6, 69.2, 67.7, 34.9, 33.5, 28.1, 26.7, 25.7 (3x), 17.9, -4.5, -4.9; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3295, 2930, 2859, 1456, 1254, 1098; SMHR m/z calculée pour C₅₀H₆₆O₈Si [M+Na]⁺ 845.4419, trouvée 845.4404.



(2*S*,3*S*,6*S*) Tétrahydro-2-(2-propén-1-yl)-3-[[[(1,1-diméthyléthyl)-diméthylsilyl]-oxy]-6-[(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)éthyl]-2*H*-pyrann-4-one (**3.46**). À une solution du composé **3.45** (20 mg, 0.025 mmol) dans le DCM (1 mL), ont été ajoutés du tamis moléculaire (40 mg) et du PCC (14 mg, 0.062 mmol). Le mélange a été agité

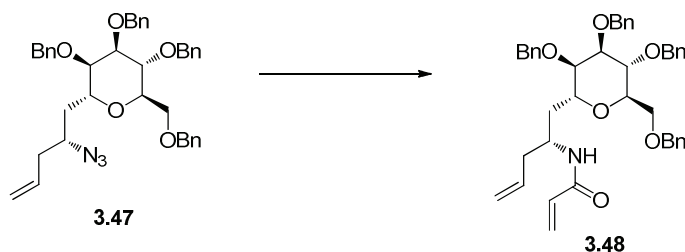
pendant 1.5 h à 24 °C, puis dilué avec l'addition de DCM (5 mL). La solution a été lavée avec de l'eau (3 x 5 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 5:1) pour donner le composé **3.46** (13 mg, quant.), isolé sous forme d'huile incolore: *R_f* 0.66 (AcOEt:hexanes 1:3); [α]_D -3.0 (*c* 1.1, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 0.06 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.53-1.72 (m, 4H), 1.95-2.17 (m, 2H), 2.51-2.56 (m, 2H), 3.56 (dd, *J* = 2.8, 4.8 Hz, 1H), 3.73-3.84 (m, 5H), 3.93-3.95 (m, 2H), 4.06 (dd, *J* = 2.0, 6.2 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.50-4.58 (m, 7H), 4.68 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.70-5.83 (m, 1H), 7.19-7.33 (m, 20H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 207.9, 138.3, 138.2, 138.1 (2x), 134.0, 128.3-127.4 (20x), 117.5, 79.2, 76.8, 76.1, 74.8, 73.6, 73.4, 73.2, 72.5, 72.1, 71.7, 69.1, 68.2, 40.3, 33.8, 30.8, 29.6, 26.6, 25.7 (3x), 18.2, -4.8, -5.4; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 2927, 2852, 1736, 1456, 1098; SMHR *m/z* calculée pour C₅₀H₆₄O₈Si [M+Na]⁺ 843.4263, trouvée 843.4246.



(2R) 2-Azido-1-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-pent-4-én-2-yl (3.47).

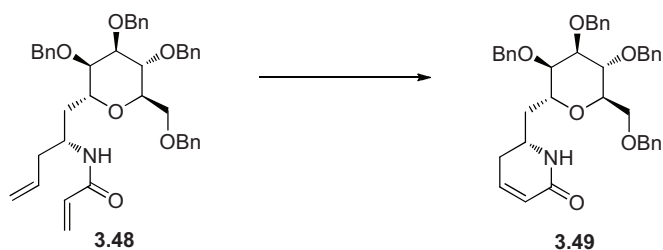
À une solution du composé **3.6** (288 mg, 0.473 mmol), dans le THF (15 mL, 0.030 M), ont été ajoutés le DIAD (130 μ L, 0.662 mmol) et la triphénylphosphine (177 mg, 0.662 mmol) à 0 °C. Après une addition goutte-à-goutte de l'azoture de diphenylphosphoryle (142 μ L, 0.662 mmol) à cette température, le mélange a été réchauffé à 24 °C puis chauffé à 50 °C pendant 16 h. Après ce temps, la solution a été concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 9:1) pour donner le composé **3.47** (299 mg, quant.), isolé sous forme d'huile incolore: *R_f* 0.75 (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7:2:1); [α]_D +17.2 (*c* 1.0, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.67-1.84 (m, 2H), 2.17-2.38 (m, 2H), 3.47-3.57 (m, 2H), 3.64-3.90 (m, 4H), 4.03-4.10 (m, 1H), 4.44-4.64 (m, 9H), 5.08 (br s, 1H), 5.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.67-5.82 (m, 1H), 7.21-7.39 (m, 20H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 149.7, 138.1, 137.9

(2x), 133.6, 128.3-127.5 (20x), 118.3, 75.9, 75.8, 74.5, 73.4, 73.3, 73.2, 72.3, 71.4, 68.8, 68.6, 58.9, 37.7, 34.2; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2922, 2856, 2103, 1496, 1454, 1099; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 656.3095, trouvée 656.3093.

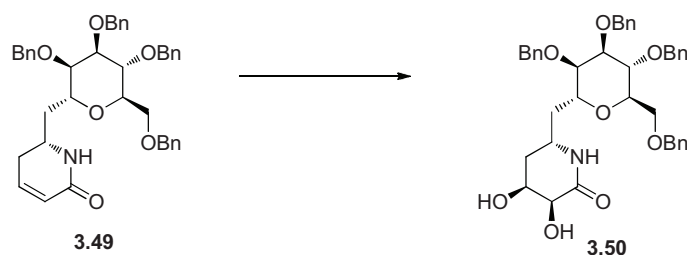


(2R) 2-N-Propènamide-1-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-pent-4-én-2-yl (3.48). Utilisant la triphénylphosphine: À une solution du composé **3.47** (167 mg, 0.263 mmol) dans le THF (0.53 mL, 0.50 M), a été ajoutée la triphénylphosphine (119 mg, 0.448 mmol). Le mélange a été agité pendant 3 h à 24 °C. De l'eau (0.5 mL, 0.5 M) a été ajoutée et le mélange a été agité pendant 3 jours à 55 °C. Le mélange a été concentré sous pression réduite et dissout dans le DCM (2.6 mL, 0.1 M). À cette solution a été ajouté la DIPEA (90 μL , 0.53 mL) et le chlorure d'acryloyle (0.330 mL, 3.95 mmol) goutte-à-goutte à 0 °C et le mélange a été agité à 24 °C pendant 16 h. La solution a été lavée avec de l'eau (3 x 2 mL), lavée avec une solution saturée aqueuse de NaHCO_3 (3 x 2 mL), séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 7:3) pour donner le composé **3.48** (108 mg, 62%), isolé sous forme d'un solide blanc. Utilisant le LiAlH_4 : À une solution du composé **3.47** (126 mg, 0.199 mmol) dans le THF (1.9 mL, 0.10 M), a été ajouté du LiAlH_4 (16 mg, 0.40 mmol). Le mélange a été agité à 24 °C pendant 16 h, puis filtré sur célite et concentré sous pression réduite. À une solution du produit brut, dans le DCM (1.9 mL, 0.10 M), ont été ajoutés la DIPEA (69 μL , 0.40 mL) et le chlorure d'acryloyle (23 μL , 0.28 mmol) goutte-à-goutte à 0 °C. Le mélange a été agité à 24 °C pendant 16 h et lavé avec de l'eau (3 x 2 mL), lavé avec une solution saturée aqueuse de NaHCO_3 (3 x 2 mL), séché sur Na_2SO_4 , filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 7:3) pour donner le composé **3.48** (84 mg, 64%), isolé sous forme d'un solide blanc: R_f 0.35 (AcOEt:hexanes 2:3); pf 111-112 °C (AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D +5.0$ (c 0.6, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.57-

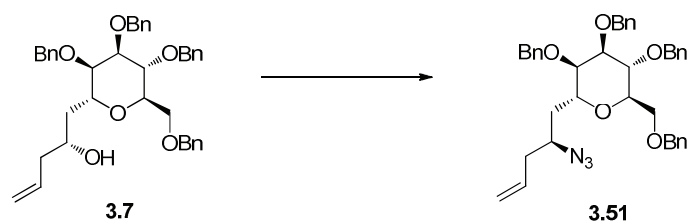
1.83 (m, 2H), 2.22-2.43 (m, 2H), 3.52 (dd, $J = 1.0, 4.7$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 3.6, 10.2$ Hz, 1H), 3.64-3.71 (m, 3H), 3.83-3.87 (m, 1H), 4.02-4.12 (m, 2H), 4.43-4.62 (m, 8H), 4.99 (d, $J = 5.7$, 1H), 5.04 (br s, 1H), 5.44 (dd, $J = 1.2, 10.2$ Hz, 1H), 5.61-5.75 (m, 1H), 5.92 (dd, $J = 10.4, 17.0$ Hz, 1H), 6.13-6.22 (m, 2H), 7.15-7.38 (m, 20 H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 165.4, 138.2 (4x), 134.4, 131.5, 128.4-127.6 (20x), 125.5, 117.7, 76.5, 76.0, 75.1, 73.9, 73.4, 73.3, 72.4, 71.7, 70.9, 69.1, 48.5, 39.2, 33.2; IR (KBr, ν (cm^{-1})) 3316, 1653, 1099; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 662.3476, trouvée 662.3462.



(6R) 5,6-Dihydro-6-[(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyl)méthyl]-pyridin-2*H*-one (3.49). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **3.29**. Le composé **3.49** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:2) et a été isolé sous forme d'huile jaunâtre (quant.): R_f 0.21 (AcOEt:hexanes 2:1); $[\alpha]_D +34.3$ (c 1.6, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.61-1.72 (m, 1H), 1.86-1.90 (m, 1H), 2.11-2.19 (m, 2H), 3.51-3.60 (m, 3H), 3.67-3.80 (m, 2H), 3.82-4.06 (m, 3H), 4.38-4.52 (m, 8H), 5.87 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.47-6.52 (m, 1H), 6.64-6.70 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 20H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 165.9, 139.8, 138.0, 137.8 (3x), 128.3-127.4 (20x), 124.7, 76.3, 74.1, 73.9, 73.7, 73.0, 72.5, 72.2, 71.5, 70.2, 67.6, 51.0, 35.8, 30.4; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3365, 2865, 1677, 1454, 1099, 752; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 634.3163, trouvée 634.3164.

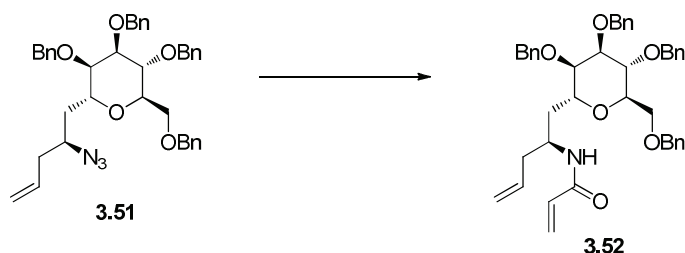


(3*S*,4*S*,6*R*) 3,4-Dihydroxy-2-piperidinone-6-[(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)méthyl] (3.50). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **3.30**. Le composé **3.50** a été purifié par chromatographie éclairée (MeOH:DCM 1:25) et a été isolé sous forme d'un solide blanc (79%): R_f 0.19 (AcOEt:hexanes 4:1); pf 127-128 °C (AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D +2.3$ (c 0.8, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.54-1.62 (m, 2H), 1.74-1.79 (m, 1H), 2.09-2.12 (m, 1H), 2.78-2.80 (br s, 1H), 3.18-3.22 (br s, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.50-3.52 (m, 2H), 3.60-3.61 (m, 1H), 3.72-3.74 (m, 1H), 3.80-3.93 (m, 3H), 4.00-4.02 (m, 1H), 4.22-4.24 (m, 1H), 4.46-4.57 (m, 8H), 7.12-7.28 (m, 20H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 172.2, 138.0, 137.9, 137.8 (2x), 128.4-127.6 (20x), 74.5, 74.3, 73.8, 73.1, 72.7, 72.3, 71.6, 71.3, 69.5, 67.5, 65.9, 49.6, 36.6, 33.9; IR (KBr,v (cm⁻¹)) 3405, 3317, 2908, 2861, 1663, 1455, 1116, 750; SMHR m/z calculée pour C₄₀H₄₅NO₈ [M+H]⁺ 668.3218, trouvée 668.3211.

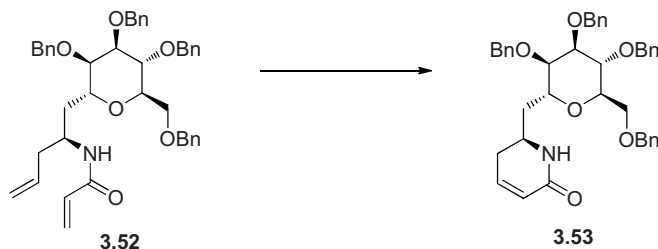


(2*S*) 2-Azido-1-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-pent-4-én-2-yl (3.51). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **3.47**. Le composé **3.51** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 9:1) et a été isolé sous forme sous forme d'huile incolore (quant.): R_f 0.76 (toluène:Et₂O:CHCl₃ 7:2:1); $[\alpha]_D +23.9$ (c 1.3, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.54-1.74 (m, 2H), 2.30-2.34 (m, 2H), 3.57 (dd, J = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 3.66-3.73 (m, 2H), 3.75-3.86 (m, 4H), 4.18-4.25 (m, 1H), 4.50-4.67 (m, 8H), 5.12 (br s, 1H), 5.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.72-5.86 (m, 1H),

7.21-7.42 (m, 20H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 138.2, 138.0 (3x), 133.6, 128.3-127.4 (20x), 118.3, 76.0, 75.9, 74.5, 74.0, 73.3, 73.2, 72.1, 71.3, 68.8, 68.6, 58.5, 39.3, 34.8; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2866, 2170, 2103, 1489, 965; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 656.3095, trouvée 656.3090.

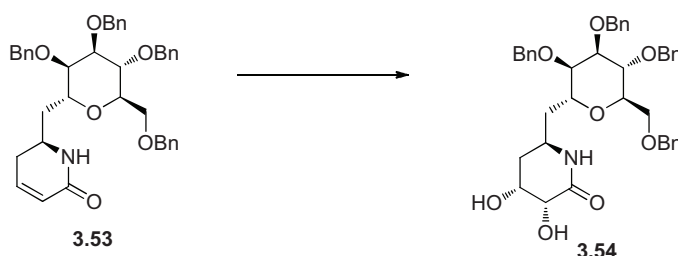


(2S) 2-N-propènamide-1-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-pent-4-én-2-yl (3.52). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **3.48**. Le composé **3.52** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 7:3) et a été isolé sous forme sous forme d'huile jaunâtre (67%): R_f 0.30 (AcOEt:hexanes 2:3); $[\alpha]_D$ -1.8 (c 1.7, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.66-1.85 (m, 2H), 2.24-2.31 (m, 1H), 2.35-2.42 (m, 1H), 3.45-3.49 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 4H), 3.73-3.88 (m, 1H), 4.25-4.27 (m, 2H), 4.43-4.65 (m, 8H), 5.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.06 (br s, 1H), 5.35 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.64-5.72 (m, 1H), 5.86 (dd, $J = 10.4, 17.2$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 16.6$, 1H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.15-7.30 (m, 20H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 164.9, 138.0, 137.9 (2x), 137.6, 134.9, 131.2, 128.4-127.8 (20x), 125.5, 117.3, 76.4, 76.3, 75.1, 73.5 (3x), 72.4, 71.9, 69.4 (2x), 46.5, 37.5, 31.6; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3017, 1663, 1521, 1217, 1098; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 662.3476, trouvée 662.3477.

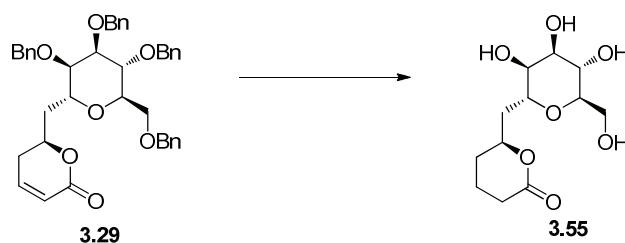


(6S) 5,6-Dihydro-6-[(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)méthyl]-pyridin-2H-one (3.53). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **3.29**. Le composé **3.53** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 2:1) et a été

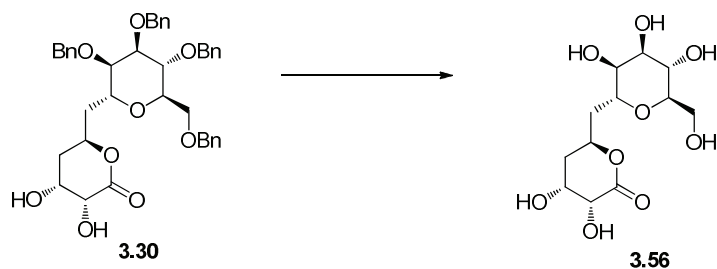
isolé sous forme d'un solide blanc (quant.): R_f 0.21 (AcOEt:hexanes 2:1); pf 156-157 °C (AcOEt/cyclohexane); $[\alpha]_D +33.7$ (c 0.6, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.56-1.63 (m, 1H), 1.89-1.97 (m, 1H), 2.06-2.11 (m, 1H), 2.36-2.41 (m, 1H), 3.46-3.55 (m, 2H), 3.58-3.60 (m, 1H), 3.69-3.76 (m, 2H), 3.89-4.07 (m, 3H), 4.35-4.62 (m, 8H), 5.84 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.13 (br s, 1H), 6.44-6.49 (m, 1H), 7.18-7.31 (m, 20H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 165.7, 140.0, 138.1, 137.9 (3x), 128.4-127.7 (20x), 124.6, 75.8, 74.4, 74.2, 73.9, 73.1, 72.6, 72.4, 71.3, 67.6, 66.9, 47.5, 35.7, 30.0; IR (KBr, ν (cm^{-1})) 3208, 3031, 2869, 1678, 1609, 1091, 809, 737, 697; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 634.3163, trouvée 634.3164.



(3R,4R,6S) 3,4-Dihydroxy-2-piperidinone-6-[C-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)méthyl] (3.54). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **3.30**. Le composé **3.54** a été purifié par chromatographie éclairée (MeOH:DCM 1:25) et a été isolé sous forme d'huile incolore (61%): R_f 0.19 (AcOEt:hexanes 4:1); $[\alpha]_D +22.1$ (c 2.4, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.51-1.60 (m, 1H), 1.70-1.74 (m, 2H), 2.02-2.18 (m, 1H), 3.47 (dd, $J = 4.9, 10.1$ Hz, 1H), 3.56-3.59 (m, 2H), 3.76-3.79 (m, 1H), 3.89-4.07 (m, 5H), 4.20-4.22 (m, 1H), 4.36-4.63 (m, 8H), 6.67-6.69 (m, 1H), 7.16-7.29 (m, 20H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 172.7, 138.0, 137.8 (3x), 128.4-127.6 (20x), 75.6, 74.0 (2x), 73.7, 72.9, 72.6, 72.2, 71.3, 69.7, 66.9, 66.6, 66.1, 45.9, 37.3, 33.6; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3370, 2869, 1667, 1454, 1097, 910, 736; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{NO}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 668.3218, trouvée 668.3218.

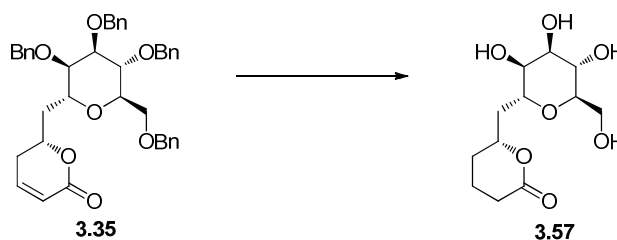


(6S) Tétrahydro-6-[(α -D-mannopyrannosyl)méthyl]-2H-pyrann-2-one (3.55). À une solution du composé **3.29** (86 mg, 0.14 mmol) dans le MeOH (5 mL), ont été ajoutés du Pd/C 10% (9 mg) et de l'AcOH (10 μ L). Le mélange a été agité pendant 3 h à 24 °C sous une pression positive d'hydrogène gazeux. Le mélange a été filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (DCM:MeOH 5:1) pour donner le composé **3.55** (38 mg, quant.), isolé sous forme d'un solide blanc: R_f 0.22 (DCM:MeOH 5:1); pf 61-62 °C (MeOH); $[\alpha]_D +11.6$ (c 0.4, H₂O); RMN ¹H (300 MHz, D₂O, δ (ppm)) 1.50-1.74 (m, 4H), 2.01 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.42 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 3.61-3.87 (m, 6H), 4.13 (d, J = 9.7 Hz, 1H); RMN ¹³C (75.5 MHz, D₂O, δ (ppm)) 177.5, 75.2, 73.9, 72.1, 70.9, 67.6, 67.3, 61.4, 36.2, 34.5, 33.7, 20.7; IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 3380, 2917, 1732, 1560; SMHR m/z calculée pour C₁₂H₂₀O₇ [M+H]⁺ 277.1282, trouvée 277.1285.



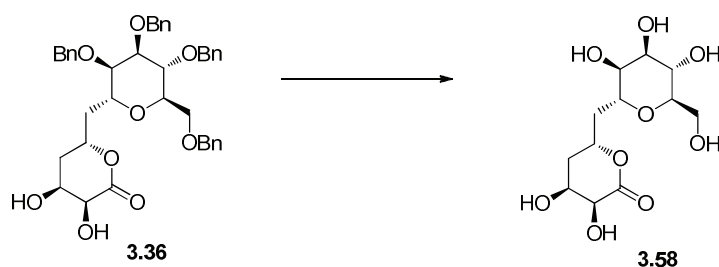
(3R,4R,6S) 3,4-Dihydroxytétrahydropyrann-2-one-6-[(α -D-mannopyrannosyl)méthyl] (3.56). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **3.55**, à l'exception de l'utilisation de Pd(OH)₂. Le composé **3.56** a été purifié par chromatographie éclairée (CH₃CN:H₂O 5:1) et a été isolé sous forme d'un solide jaunâtre (quant.): R_f 0.24 (CH₃CN:H₂O 5:1); pf 91-93 °C (MeOH); $[\alpha]_D +9.9$ (c 0.7, H₂O); RMN ¹H (300 MHz, D₂O, δ (ppm)) 1.47 (t, J = 13.0, 1H), 1.66-1.79 (m, 2H), 2.05 (t, J = 14.8 Hz, 1H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.60-3.97 (m, 6H), 4.06 (t, J = 4.1 Hz, 1H),

4.13 (dd, $J = 1.0, 10.4$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, D_2O , δ (ppm)) 176.0, 76.7, 76.1, 75.8, 73.9, 72.8, 72.6, 69.4, 67.4, 63.3, 40.8, 36.1; IR (KBr, ν (cm^{-1})) 3366, 1734, 1457, 1098; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309.1180, trouvée 309.1183.



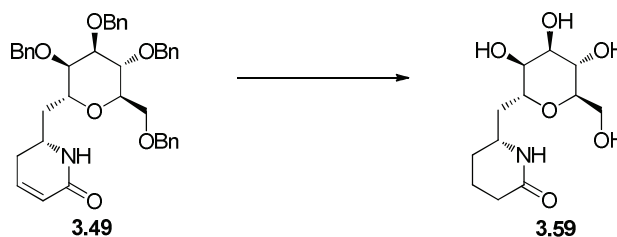
(6R) Tétrahydro-6-[(α -D-mannopyrannosyl)méthyl]-2H-pyran-2-one (3.57).

Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **3.55**. Le composé **3.57** a été purifié par chromatographie éclairée (DCM:MeOH 5:1) et a été isolé sous forme d'un solide blanc (97%): R_f 0.22 (DCM:MeOH 5:1); pf 66-67 °C (MeOH); $[\alpha]_D +2.4$ (c 1.0, H_2O); RMN ^1H (300 MHz, D_2O , δ (ppm)) 1.47-1.79 (m, 4H), 1.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.58-3.61 (m, 1H), 3.64-3.75 (m, 3H), 3.77-3.83 (m, 2H), 3.87-3.89 (m, 1H), 4.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, D_2O , δ (ppm)) 177.5, 76.2, 74.3, 71.5, 70.9, 69.0, 67.6, 61.5, 35.1, 34.9, 33.7, 20.6; IR (KBr, ν (cm^{-1})) 3381, 2922, 1734, 1559, 1098, 1068; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 277.1282, trouvée 277.1285.

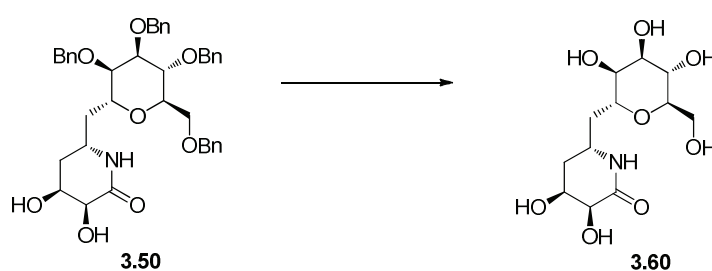


(3S,4S,6R) 3,4-Dihydroxytétrahydropyran-2-one-6-[(α -D-mannopyrannosyl)méthyl] (3.58). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **3.56**. Le composé **3.58** a été purifié par chromatographie éclairée ($\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 5:1) et a été isolé sous forme d'un solide blanc (quant.): R_f 0.24 ($\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 5:1); pf 55-57 °C (MeOH); $[\alpha]_D +17.2$ (c 0.8, H_2O); RMN ^1H (300 MHz,

D₂O, δ (ppm)) 4.34 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.12-4.08 (m, 2H), 3.97-3.57 (m, 7H), 1.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.82-1.76 (m, 3H); RMN ¹³C (75.5 MHz, D₂O, δ (ppm)) 175.1, 77.1, 75.2, 75.2, 72.3, 71.8, 71.7, 68.4, 68.4, 62.4, 38.1, 35.7; IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 3356, 1734, 1457, 1102; SMHR m/z calculée pour C₁₂H₂₀O₉ [M+H]⁺ 309.1180, trouvée 309.1178.

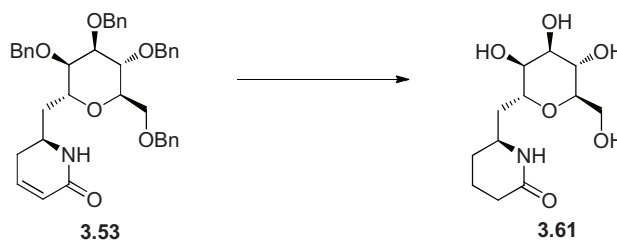


(6R) 2-Piperidinone-6-[(α -D-mannopyrannosyl)méthyl] (3.59). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé 3.55. Le composé 3.59 a été purifié par chromatographie éclairée (DCM:MeOH 5:1) et a été isolé sous forme d'un solide blanc (94%): R_f 0.18 (DCM:MeOH 5:1); pf 83-84 °C (MeOH); $[\alpha]_D -4.9$ (c 0.2, H₂O); RMN ¹H (300 MHz, D₂O, δ (ppm)) 1.42-1.54 (m, 2H), 1.57-1.72 (m, 2H), 1.82-2.00 (m, 2H), 2.05-2.16 (m, 1H), 2.27-2.32 (m, 1H), 3.58-3.86 (m, 8H), 4.08 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H); RMN ¹³C (75.5 MHz, D₂O, δ (ppm)) 176.1, 76.1, 74.1, 71.7, 70.7, 67.5, 61.2, 51.2, 33.3, 30.3, 26.6, 18.3; IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 3153, 2831, 2516, 2044, 1653, 1451, 1044, 668; SMHR m/z calculée pour C₁₂H₂₁NO₆ [M+H]⁺ 276.1442, trouvée 276.1442.

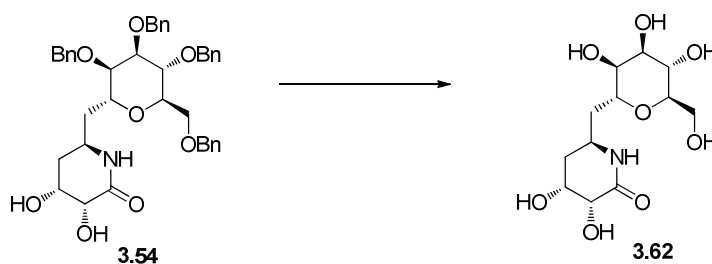


(3S,4S,6R) 3,4-Dihydroxy-2-piperidinone-6-[(α -D-mannopyrannosyl)méthyl] (3.60). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé 3.56. Le composé 3.60 a été purifié par chromatographie éclairée (CH₃CN:H₂O 5:1) et a été isolé sous forme d'un solide blanc (54%): pf 87-90 °C (MeOH); R_f 0.12 (CH₃CN:H₂O 5:1); $[\alpha]_D +12.5$ (c 1.2, H₂O); RMN ¹H (300 MHz, D₂O, δ (ppm)) 1.62 (dd, $J = 6.6, 15.1$ Hz, 1H), 1.85 (t, J

= 12.3 Hz, 1H), 2.12-2.29 (m, 2H), 3.61-3.90 (m, 7H), 4.12 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.21 (br s, 1H), 4.32 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, D_2O , δ (ppm)) 173.0, 75.2, 73.2, 70.7, 69.8, 68.4, 66.6, 65.9, 60.3, 46.7, 32.2, 31.4; IR (KBr, ν (cm^{-1})) 3260, 1653, 1093, 1042; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308.1340, trouvée 308.1343.



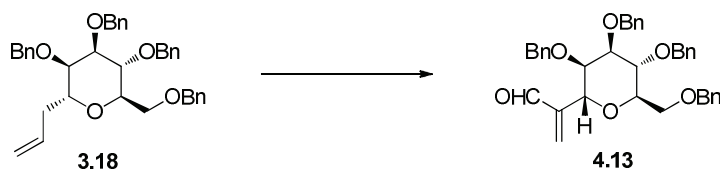
(6S) 2-Piperidinone-6-[(α -D-mannopyranosyl)méthyl] (3.61). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **3.55**. Le composé **3.61** a été purifié par chromatographie éclairée (DCM:MeOH 5:1) et a été isolé sous forme d'un solide blanc (60%): R_f 0.18 (DCM:MeOH 5:1); pf 79-81 °C (MeOH); $[\alpha]_{\text{D}} -8.8$ (c 1.7, H_2O); RMN ^1H (300 MHz, D_2O , δ (ppm)) 1.53-1.62 (m, 1H), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.84-2.11 (m, 4H), 2.33 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.55-3.91 (m, 8H), 4.09 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, D_2O , δ (ppm)) 176.8, 75.4, 74.6, 72.2, 71.3, 68.0, 61.8, 50.0, 34.2, 30.8, 27.4, 18.3; IR (KBr, ν (cm^{-1})) 3170, 2827, 2516, 1657, 1453; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 276.1442, trouvée 276.1445.



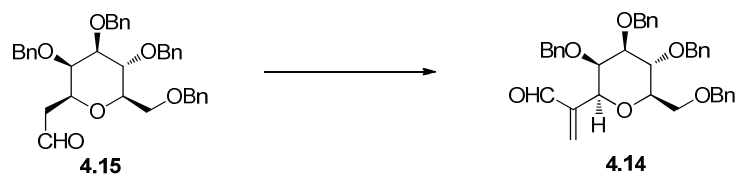
(3R,4R,6S) 3,4-Dihydroxy-2-piperidinone-6-[(α -D-mannopyranosyl)méthyl] (3.62). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **3.56**. Le composé **3.62** a été purifié par chromatographie éclairée ($\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 5:1) et a été isolé sous forme d'un solide blanc (79%): R_f 0.12 ($\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 5:1); pf 85-87 °C (MeOH); $[\alpha]_{\text{D}} +1.3$ (c 0.3, H_2O); RMN ^1H (300 MHz, D_3O , δ (ppm)) 1.63-1.72 (m, 1H), 1.80 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.26 (dt, $J = 4.9, 14.4$ Hz, 1H), 3.49-3.55 (m, 1H), 3.60-3.84 (m,

6H), 4.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, D_2O , δ ppm) 174.6, 75.2, 74.8, 72.2, 71.3, 70.0, 68.0, 67.5, 61.7, 46.9, 34.5, 33.3; IR (KBr, ν (cm^{-1})) 3252, 1650, 1099; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308.1340, trouvée 308.1346.

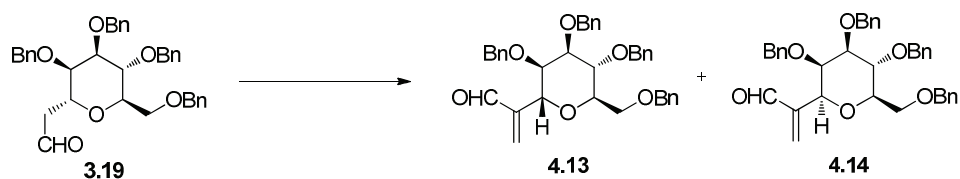
5.4. Procédures expérimentales pour le Chapitre 4¹²



2-(2,3,4,6-Tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)prop-2-èneal (4.13). Le composé **3.18**⁹ (267 mg, 0.473 mmol) a été dissout dans le DCM (0.4 M, 5 mL) et soumis à une ozonolyse à -78 °C. À cette solution a été ajouté un mélange pré-chauffé de Et_2NH (0.245 mL, 2.36 mmol) et de CH_2Br_2 (0.494 mL, 7.09 mmol) (chauffé à 55 °C pendant 1.5 h et refroidi à 24 °C) à -78 °C. Le bain refroidissant a été enlevé et la solution a été agitée pendant 1.5 h à 24 °C. Le mélange a été concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie éclairée (Et_2O :toluène 1:9) pour donner uniquement l' α -acroléine **4.13** (172 mg, 63%) isolée sous forme d'huile jaunâtre: R_f 0.52 (Et_2O :toluène 1:4); $[\alpha]_D +24.9$ (c 1.4, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 3.71-3.81 (m, 2H), 3.58 (dd, $J = 2.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.95-4.01 (m, 1H), 4.18-4.21 (m, 1H), 4.41-4.70 (m, 8H), 4.91 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.12-7.36 (m, 20H), 9.52 (s, 1H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 193.4, 147.1, 138.6, 138.5 (2x), 138.4, 136.6, 128.7-127.8 (20x), 77.7, 75.5 (2x), 75.1, 73.9, 73.6, 72.2, 71.9, 70.3, 69.4; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2865, 1695, 1454, 1101, 739; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 601.2566, trouvée 601.2557.

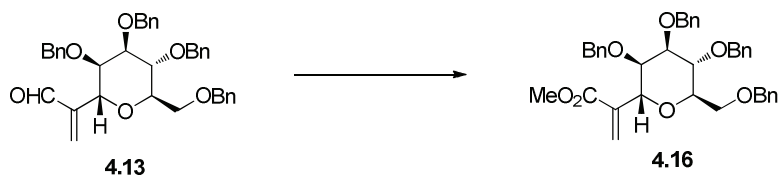


2-(2,3,4,6-Tétra-*O*-benzyl- β -D-mannopyrannosyl)prop-2-èneal (4.14). À une solution du composé **4.15** (217 mg, 0.383 mmol) dans l'*i*-PrOH (0.1 mL), ont été ajoutés de la formaldéhyde (39% dans l'eau, 31 mg, 0.38 mmol), de l'acide propionique (3 μ L, 0.038 mmol) et de la pyrrolidine (3.20 μ L, 0.038 mmol). Le mélange a été agité à 50 °C pendant 45 min, puis refroidi à 24 °C. Une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ a été ajoutée et la phase aqueuse a été extraite avec du DCM (3 x 5 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec de la saumure (1 x 5 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (Et₂O:toluène 5:95) pour donner le composé β -acroléine **4.14** pur (158 mg, 71%), isolé sous forme d'huile jaunâtre: R_f 0.54 (Et₂O:toluène 1:4); $[\alpha]_D^{25}$ 2.6 (c 1.0, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 3.54-3.60 (m, 1H), 3.75-3.82 (m, 3H), 3.95 (dd, J = 9.6 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 1.9 Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.43-4.95 (m, 8H), 6.15 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.20-7.43 (m, 20H), 9.30 (s, 1H), RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 193.1, 146.5, 138.7, 138.6 (2x), 138.5, 137.5, 128.7-127.8 (20x), 84.9, 80.0, 75.5, 75.2, 74.7 (2x), 73.9, 73.7, 72.6, 69.9; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3063, 3030, 2901, 2862, 1685, 1104; SMHR m/z calculée pour C₃₇H₃₈O₆ [M+Na]⁺ 601.2566, trouvée 601.2557.



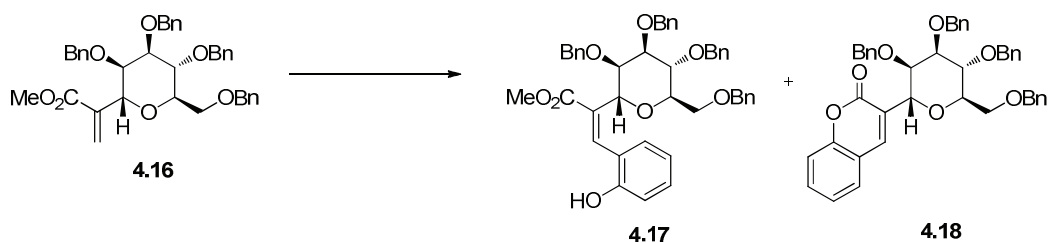
2-(2,3,4,6-Tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)prop-2-èneal (4.13) et 2-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- β -D-mannopyrannosyl)prop-2-èneal (4.14). À une solution du composé **3.19** (103 mg, 0.182 mmol) dans l'*i*-PrOH (20 μ L), ont été ajoutés la formaldéhyde (15 mg, 39% dans l'eau, 0.18 mmol), l'acide propionique (1 μ L, 0.02 mmol) et la pyrrolidine (2 μ L, 0.02 mmol). Le mélange a été agité pendant 45 min à 50 °C, puis refroidi à 24 °C. Une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (5 mL) a été ajoutée et le mélange a été extrait

avec du DCM (3 x 5 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec de la saumure (1 x 5 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (toluène:Et₂O 9:1) pour donner un mélange des composés **4.13** et **4.14** isolés dans un rendement de 69% (ratio de 4:1 respectivement).



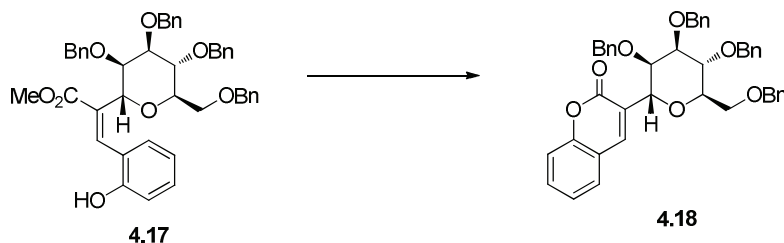
2-(2,3,4,6-Tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)prop-2-énoate de méthyle (4.16).

Étape 1: À une solution de NaClO₂ (62 mg, 0.69 mmol) et de NaH₂PO₄ (71 mg, 0.60 mmol) dans l'eau (0.5 M, 0.6 mL), ont été ajoutés un mélange du composé **4.13** (172 mg, 0.299 mmol) et du 2-méthylbutène (95 μ L, 0.89 mmol) dissout dans le *t*-BuOH (1.5 mL, 0.2 M). Le mélange a été agité pendant 2.5 h à 24 °C et concentré sous pression réduite. Au résidu jaune a été ajouté de l'eau (5 mL) et une solution de HCl 1 M jusqu'à l'obtention d'un pH de 2. Le mélange a été extrait avec de l'AcOEt (3 x 10 mL) et du DCM (3 x 10 mL) et les phases organiques combinées ont été séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Étape 2: À une solution du brut obtenu, dans le CH₃CN (6 mL), ont été ajoutés du K₂CO₃ (62 mg, 0.45 mmol) et du MeI (0.74 mL, 0.45 mmol). Le mélange a été agité pendant 16 h à 24 °C, puis concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (toluène:Et₂O 9.5:0.5) pour donner le composé **4.16** (141 mg, 78%), isolé sous forme d'huile jaune: *R_f* 0.60 (Et₂O:toluène 1:4); [α]_D +18.2 (*c* 1.0, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 3.66 (s, 3H), 3.70 (dd, *J* = 2.5, 3.8 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 2.5, 3.8 Hz, 1H), 3.73-3.84 (m, 2H), 3.86-3.93 (m, 1H), 3.99-4.06 (m, 2H), 4.49-4.74 (m, 8H), 4.94 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.16-7.33 (m, 20H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 166.6, 138.6, 138.3, 138.2 (2x), 128.3-127.4 (20x), 126.5, 76.6, 76.5, 76.3, 75.0, 74.9, 73.2 (2x), 72.3, 71.6, 70.8, 68.9, 51.8; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 2926, 2866, 1723, 1454, 1100, 738; SMHR *m/z* calculée pour C₃₈H₄₀O₇ [M+H]⁺ 609.2853, trouvée 609.2844.

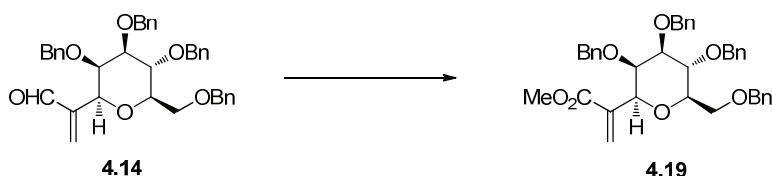


(E)-3-(2-Hydroxyphényl)-2-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)prop-2-énoate de méthyle (4.17) et 3-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-2H-chromèn-2-one (4.18). À une solution du composé **4.16** (90 mg, 0.15 mmol), dans le DMF (9.0 mL, 15 mM), ont été ajoutés le 2-iodophénole (66 mg, 0.29 mmol), le palladium(II) acétate (3 mg, 0.02 mmol), le bromure de tétrabutylammonium (47 mg, 0.15 mmol) et le bicarbonate de sodium (37 mg, 0.44 mmol). Le mélange a été chauffé à 85 °C pendant 30 h, puis refroidi à 24 °C. De l'AcOEt (30 mL) a été ajouté et la solution a été lavée avec de l'eau (5 x 10 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:1) pour donner un mélange des composés **4.17** (13 mg) et **4.18** (63 mg) isolés dans un rendement de 77% (rapport de 1:5 respectivement). Données physiques pour 4.17: isolé sous forme d'huile jaune: R_f 0.23 (Et₂O:toluène 1:4); $[\alpha]_D$ -56.4 (c 0.5, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 3.35-3.41 (m, 1H), 3.55-3.62 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.75-3.76 (m, 1H), 4.03-4.07 (m, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H), 4.29-4.37 (m, 3H), 4.41 (m, 2H), 4.48-4.54 (m, 2H), 4.60 (dd, J = 2.5, 9.9 Hz, 1H), 4.91-4.95 (m, 1H), 6.77-6.86 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.08-7.28 (m, 20H), 7.84 (s, 1H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 166.7, 153.1, 141.5, 138.3, 138.2, 137.6, 131.9, 130.0, 129.6, 128.4-127.4 (20x), 122.2, 120.2, 117.9, 75.6, 74.8, 74.1, 74.0, 73.3, 72.7, 71.8, 71.4, 67.7, 66.1, 51.9, 29.7; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3359, 2924, 2857, 1717, 1456, 1097, 1027, 771; SMHR m/z calculée pour C₄₄H₄₄O₈ [M+H]⁺ 701.3116, trouvée 701.3112. Données physiques pour 4.18: isolé sous forme d'huile incolore: R_f 0.57 (Et₂O:toluène 1:4); $[\alpha]_D$ +3.1 (c 1.2, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 3.71 (dd, J = 2.7, 6.6 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 4.4, 10.4 Hz, 1H), 3.86-3.91 (m, 2H), 4.12-4.48 (m, 1H), 4.53-4.57 (m, 1H), 4.58-4.69 (m, 8H), 5.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.18-7.33 (m, 23H), 7.48 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 160.2, 153.3, 140.5, 138.2, 138.1, 138.0, 131.4, 128.4-127.5 (20x), 126.2, 124.3, 118.9, 116.3, 76.5, 75.9, 75.3, 75.0, 73.3 (2x), 72.1, 71.5, 70.3, 68.9;

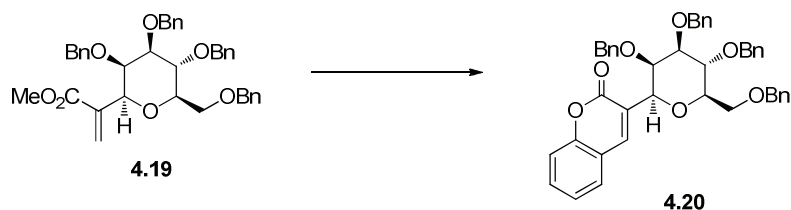
IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2922, 2861, 1718, 1456, 1093, 737, 697; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{43}\text{H}_{40}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 669.2853, trouvée 669.2839.



Transformation du composé 4.17 en 3-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl)-2*H*-chromèn-2-one (4.18). À une solution du composé 4.17 (15 mg, 0.021 mmol), dans le MeOH (0.2 mL, 0.1 M), a été ajoutée une solution de NaOMe 1 M dans le MeOH jusqu'à l'obtention d'un pH de 9. Le mélange a été agité pendant 15 h à 24 °C, puis une résine acide (IR-120) a été ajoutée. Une fois le pH ajusté à 7, le mélange a été filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:1) pour donner le composé 4.18 (12 mg, 83%), isolé sous forme d'huile incolore.

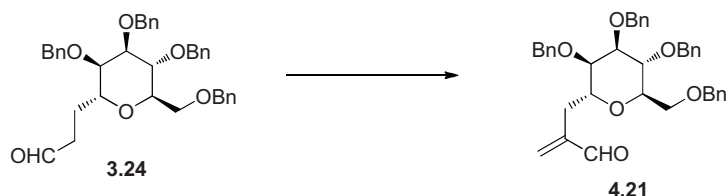


2-(2,3,4,6-Tétra-*O*-benzyl- β -D-mannopyrannosyl)prop-2-énoate de méthyle (4.19). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé 4.16. Le composé 4.19 a été purifié par chromatographie éclairée (toluène:Et₂O 9.5:0.5) et a été isolé sous forme d'huile incolore (79%): R_f 0.58 (Et₂O:toluène 1:4); $[\alpha]_D +0.4$ (c 3.7, CHCl_3); RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 3.53-3.59 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 1H), 4.13-4.14 (m, 1H), 4.27 (br s, 1H), 4.53-4.78 (m, 8H), 4.90 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.18-7.38 (m, 20H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 165.9, 138.4 (2x), 138.3 (2x), 136.2, 128.4-127.4 (21x), 84.8, 79.7, 75.9, 75.2, 74.9, 74.2, 73.6, 73.4, 72.2, 69.7, 51.7; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2920, 2857, 1717, 1456, 1101; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 631.2666, trouvée 631.2654.



3-(2,3,4,6-Tétra-*O*-benzyl- β -D-mannopyrannosyl)-2*H*-chromèn-2-one (4.20).

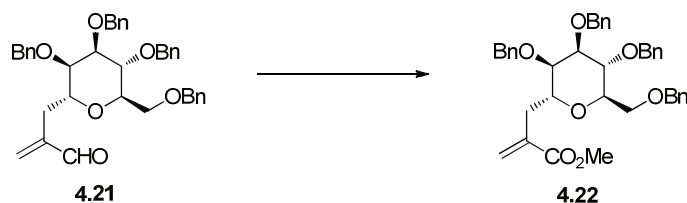
Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **4.18**. Le composé **4.20** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (86%): R_f 0.56 (Et₂O:toluène 1:4); $[\alpha]_D +23.9$ (c 1.9, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 3.61-3.67 (m, 3H), 3.80-3.87 (m, 2H), 3.93-3.99 (m, 1H), 4.30-4.31 (m, 1H), 4.36-4.40 (m, 1H), 4.52-4.96 (m, 9H), 6.92-6.94 (m, 1H), 7.03-7.09 (m, 1H), 7.19-7.54 (m, 20H), 7.85-7.88 (m, 1H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 159.8, 153.0, 140.6, 138.2 (2x), 138.1, 137.6, 131.0, 128.5-127.5 (22x), 125.3, 124.4, 119.3, 116.4, 84.7, 79.7, 75.3, 75.0, 74.6, 73.3, 72.8, 72.5, 69.6; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 2927, 2863, 1717, 1609, 1456, 1110; SMHR m/z calculée pour C₄₃H₄₀O₇ [M+Na]⁺ 691.2666, trouvée 691.2657.



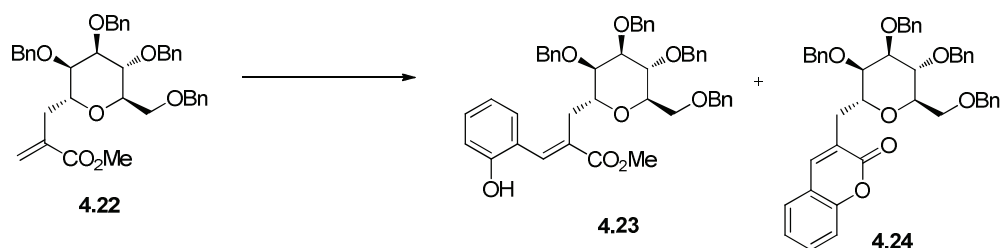
2-[2,3,4,6-Tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl(méthyl)]prop-2-ènal (4.21).

Procédure identique à celle décrite pour la préparation sélective du composé **4.14**.¹³ Le composé **4.21** a été purifié par chromatographie éclairée (toluène:Et₂O 9:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (69%): R_f 0.48 (Et₂O:toluène 1:4); $[\alpha]_D +7.4$ (c 1.1, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 2.41 (dd, J = 9.3, 14.6 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 4.4, 14.5 Hz, 1H), 3.57-3.66 (m, 2H), 3.75-3.82 (m, 4H), 4.11-4.17 (m, 1H), 4.45-4.62 (m, 7H), 4.68-4.72 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.16-7.31 (m, 20H), 9.44 (s, 1H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 194.3, 146.1, 138.3, 138.1, 138.0, 136.4, 128.3-127.5 (21x), 77.4, 75.5, 74.9, 73.9, 73.5, 73.3, 72.1, 71.6 (2x), 69.1, 27.8; IR (NaCl, ν

(cm^{-1}) 2918, 2866, 1686, 1454, 1100, 1028, 738, 697; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 615.2723, trouvée 615.2708.



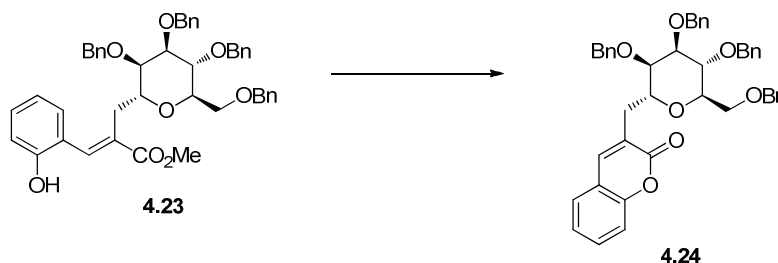
2-[2,3,4,6-Tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl(méthyl)]prop-2-énoate de méthyle (4.22). Procédure identique à celle décrite pour la préparation du composé **4.16**. Le composé **4.22** a été purifié par chromatographie éclairée (toluène:Et₂O 9.5:0.5) et a été isolé sous forme d'huile incolore (84%): R_f 0.61 (Et₂O:toluène 1:4); $[\alpha]_D$ +4.4 (c 1.9, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 2.52-2.54 (m, 2H), 3.59-3.62 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.65-3.80 (m, 4H), 3.85-3.90 (m, 1H), 4.21-4.27 (m, 1H), 4.47-4.65 (m, 7H), 4.72-4.76 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.16-7.35 (m, 20H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 167.2, 138.4, 138.3, 138.2 (2x), 136.5, 128.3-127.4 (21x), 77.7, 75.3, 75.1, 74.2, 73.5, 73.3, 72.3, 71.9, 71.4, 69.3, 51.9, 31.8; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2927, 2866, 1718, 1455, 1099, 737; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 623.3009, trouvée 623.2993.



(*E*)-3-(2-Hydroxyphényl)-2-[2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl(méthyl)]prop-2-énoate de méthyle (4.23) et 3-[2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl(méthyl)]-2*H*-chromèn-2-one (4.24). Procédure identique à celle décrite pour la préparation des composés **4.17** et **4.18**. Les composés **4.23** et **4.24** ont été purifiés par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:1) et ont été isolés dans un rendement de 71% (ratio de 1:2 respectivement). Données physiques pour 4.23: isolé sous forme d'huile jaune: R_f 0.22 (Et₂O:toluène 1:4); $[\alpha]_D$ -18.4 (c 1.3, CHCl₃); RMN ¹H

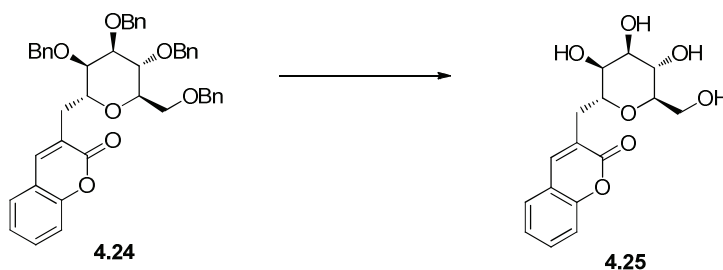
(300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 2.59 (dd, $J = 8.8, 13.7$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 5.2, 14.0$ Hz, 1H), 3.57-3.59 (m, 2H), 3.62-3.67 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.69-3.74 (m, 2H), 4.29-4.58 (m, 9H), 6.85 (t, $J = 7.4$ Hz), 7.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.13-7.29 (m, 22H), 7.69 (s, 1H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 167.7, 153.3, 138.2 (3x), 137.7, 131.6, 129.9, 129.5, 128.3-127.6 (20), 122.7, 120.4, 118.5, 117.4, 76.5 (2x), 74.7, 73.9, 73.4, 73.0, 72.1, 71.4, 70.5, 68.8, 52.0, 29.5; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 3365, 2926, 2868, 1700, 1455, 1099, 751; SMHR m/z calculée pour C₄₅H₄₆O₈ [M+H]⁺ 715.3272, trouvée 715.3254.

Données physiques pour 4.24: isolé sous forme d'huile jaune: R_f 0.56 (Et₂O:toluène 1:4); $[\alpha]_D +7.6$ (c 1.0, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 2.68 (dd, $J = 9.1, 14.6$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 4.1, 15.1$ Hz, 1H), 3.64-3.71 (m, 2H), 3.74-3.82 (m, 2H), 3.85-3.93 (m, 2H), 4.29-4.35 (m, 1H), 4.44-4.63 (m, 7H), 4.71 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.09-7.09 (m, 22H), 7.38-7.51 (m, 1H), 7.61 (s, 1H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 161.9, 153.1, 140.9, 138.1, 137.4, 131.4, 130.7, 129.7, 128.4-127.5 (19x), 125.6, 124.2, 121.4, 119.5, 116.7, 116.3, 77.1 (2x), 75.4, 75.1, 73.9, 73.7, 73.3, 72.1, 71.6, 69.4, 30.2; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 2924, 2868, 1717, 1456, 1096, 1028, 752; SMHR m/z calculée pour C₄₄H₄₂O₇ [M+H]⁺ 683.3009, trouvée 683.2994.

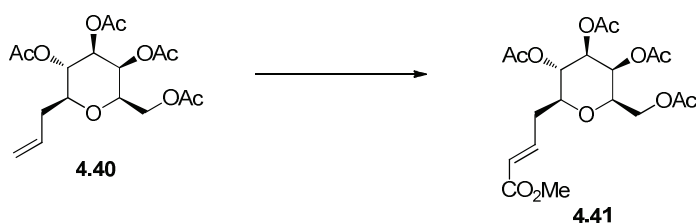


Transformation du composé 4.23 en 3-[2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-mannopyrannosyl(méthyl)]-2*H*-chromèn-2-one (4.24). À une solution du composé 4.23 (55 mg, 0.077 mmol) dans le DMF (5.1 mL, 15 mM), ont été ajoutés le 2-iodophénole (34 mg, 0.15 mmol), le bromure de tétrabutylammonium (25 mg, 0.077 mmol) et le bicarbonate de sodium (19 mg, 0.23 mmol). Le mélange a été chauffé à 85 °C pendant 30 h, puis refroidi à 24 °C. De l'AcOEt (20 mL) a été ajouté et la solution a été lavée avec de l'eau (5 x 10 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression

réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:1) pour donner le composé **4.24** (20 mg, 38%) isolé sous forme d'huile jaune.

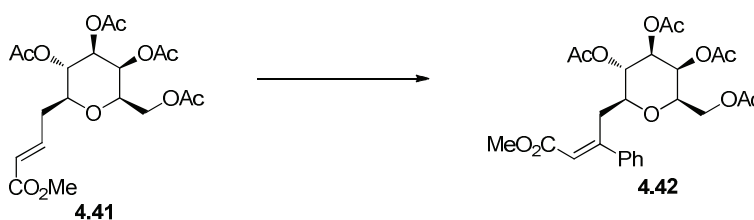


3-[α -D-mannopyranosyl(méthyl)]-2H-chromèn-2-one (4.25). À une solution du composé **4.24** (60 mg, 0.088 mmol) dans le MeOH (5 mL), ont été ajoutés du Pd/C 10% (6 mg) et de l'AcOH (10 μ L). Le mélange a été agité pendant 6 h à 24 °C sous une pression positive d'hydrogène gazeux. Le mélange a été filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (DCM:MeOH 4:1) pour donner le composé **4.25** (18.9 mg, 67%), isolé sous forme d'un solide blanc: R_f 0.21 (MeOH:DCM 1:9); pf 151-152 °C (MeOH); $[\alpha]_D +36.3$ (c 0.8, CH₃OH); RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, δ (ppm)) 2.70-2.90 (m, 2H), 3.43-3.46 (m, 1H), 3.54-3.60 (m, 2H), 3.63 (br s, 1H), 3.69-3.73 (m, 2H), 4.11-4.16 (m, 1), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.41-7.51 (m, 2H), 7.83 (s, 1H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CD₃OD, δ (ppm)) 163.7, 154.5, 143.0, 132.2, 129.0, 126.8, 125.7, 121.0, 117.1, 76.9, 76.4, 72.6, 72.6, 69.4, 62.8, 31.1; IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 3370, 2923, 1717, 1559, 1097; SMHR m/z calculée pour C₁₆H₁₈O₇ [M+Na]⁺ 345.0945, trouvée 345.0943.



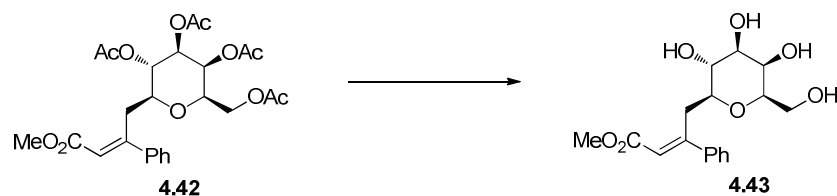
(E)-4-(2,3,4,6-Tétra-O-acétyl- β -D-galactopyranosyl)-but-2-énoate de méthyle (4.41). À une solution du composé **4.40**¹⁴ (200 mg, 0.537 mmol) dans le DCM (13 mL, 0.040 M), ont été ajoutés l'acrylate de méthyle (145 μ L, 1.61 mmol) et le catalyseur de Grubbs de deuxième génération (23 mg, 0.027 mmol). Le mélange a été chauffé à reflux

pendant 3 h et concentré sous pression réduite. Le résidu brun a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 7:3) pour donner le composé **4.41**¹⁵ (192 mg, 83%), isolé sous forme d'un solide blanc: R_f 0.62 (AcOEt:hexanes 1:1); pf 64-65 °C (AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D +9.6$ (c 1.0, CHCl₃); RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.92 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.39-2.41 (m, 2H), 3.49-3.51 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.82-3.85 (m, 1H), 3.99-4.01 (m, 1H), 4.07-4.10 (m, 1H), 4.97 (dd, J = 3.4, 10.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 9.9 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 0.9, 3.3 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H); RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 170.3 (2x), 170.0, 169.6, 166.4, 143.4, 123.3, 76.6, 74.0, 71.8, 69.0, 67.4, 61.4, 51.3, 34.2, 20.6 (2x), 20.5, 20.4; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 2954, 1756, 1437, 1370, 1252, 1099, 1051, 905, 759; SMHR m/z calculée pour C₁₉H₂₆O₁₁ [M+H]⁺ 431.1555, trouvée 431.1538.

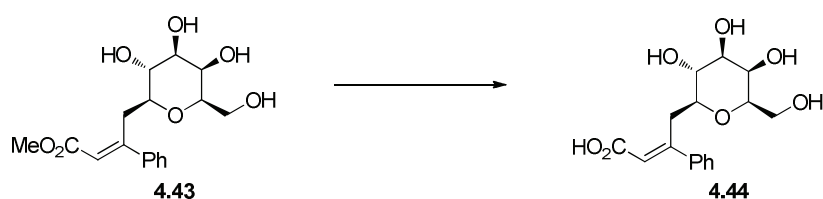


Procédure générale pour le couplage de Heck exemplifié pour la préparation du (*E*)-3-phényl-4-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-galactopyrannosyl)-but-2-énoate de méthyle (4.42**).** À une solution du composé **4.41** (341 mg, 0.792 mmol) dans le DMF (5.0 mL, 16 mM), ont été ajoutés l'iodobenzène (0.18 mL, 1.6 mmol), le palladium(II) acétate (18 mg, 0.079 mmol), le bromure de tétrabutylammonium (255 mg, 0.792 mmol) et le bicarbonate de sodium (199 mg, 2.38 mmol). Le mélange a été chauffé à 85 °C pendant 16 h, puis refroidie à 24 °C. De l'AcOEt (10 mL) a été ajouté et la solution a été lavée avec de l'eau (5 x 10 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:1) pour donner le composé **4.42** (297 mg, 74%) isolé sous forme d'huile jaune: R_f 0.30 (hexanes:AcOEt 3:2); $[\alpha]_D -4.8^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.92 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.21 (dd, J = 9.3, 14.0 Hz, 1H), 3.49-3.65 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.85 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.95 (dd, J = 3.3, 10.2 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 7.33-7.36 (m, 3H), 7.40-7.44 (m, 2H); RMN ¹³C (75.5

MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 170.3 (2x), 170.2, 170.1, 166.5, 156.9, 141.5, 128.8, 128.2 (2x), 126.9 (2x), 118.8, 78.3, 73.8, 71.9, 69.4, 67.6, 61.3, 51.2, 33.2, 20.9 (2x), 20.7, 20.6; SMHR m/z calculée pour C₂₅H₃₀O₁₁ [M+H]⁺ 507.1868, trouvée 507.1855.

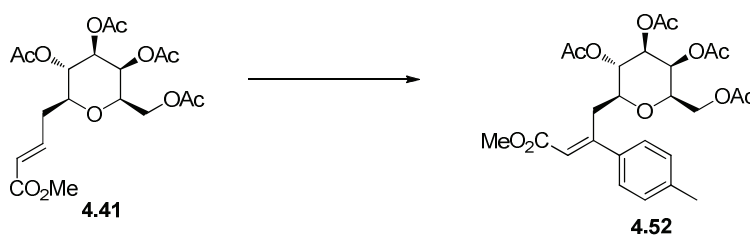


Procédure générale pour la déprotection exemplifié pour la préparation du (*E*)-3-phényl-4-(β -D-galactopyrannosyl)-but-2-énoate de méthyle (4.43). À une solution du composé 4.42 (290 mg, 0.573 mmol), dans le MeOH (5.7 mL, 0.10 M), a été ajouté une solution de NaOMe 1 M dans le MeOH jusqu'à l'obtention d'un pH de 9. Le mélange a été agité pendant 15 h à 24 °C, puis une résine acide (IR-120) a été ajoutée. Une fois le pH ajusté à 7, le mélange a été filtré et concentré sous pression réduite. Le composé 4.43 (119 mg, quant.) a été isolé sous forme d'un solide jaunâtre: R_f 0.50 (MeOH:DCM 1:5); pf 57-58 °C (EtOH); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 2.96-3.24 (m, 2H), 3.27-3.51 (m, 6H), 3.52 (s, 3H), 3.64 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 7.17-7.21 (m, 5H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 169.1, 157.9, 140.6, 129.3, 128.8 (2x), 127.1 (2x), 118.9, 78.8, 78.3, 74.1, 71.7, 69.1, 60.9, 51.9, 33.1; SMHR m/z calculée pour C₁₇H₂₂O₇ [M+H]⁺ 339.1445, trouvée 339.1438.

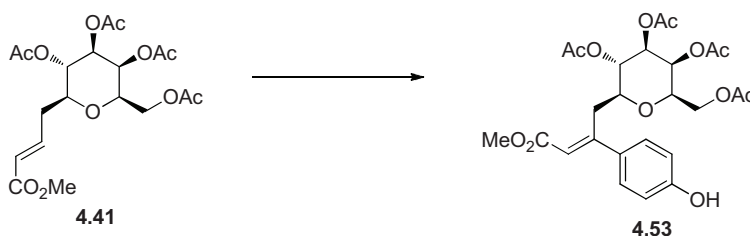


Acide (*E*)-3-phényl-4-(β -D-galactopyrannosyl)-but-2-énoïque (4.44). À une solution du composé 4.43 (335 mg, 0.990 mmol) dans un mélange MeOH/H₂O/THF (10 mL, 3:2:5), a été ajouté une solution aqueuse d'hydroxide de lithium 1 M (3.50 mL, 3.50 mmol). Le mélange a été agité pendant 3 h à 24 °C, puis une résine acide (Amberlite IR-120) a été ajouté jusqu'à neutralisation de la solution. Le mélange a été filtré et concentré sous pression réduite pour donner le composé 4.44 (321 mg, quant.) isolé sous forme

d'un solide jaunâtre: R_f 0.22 (MeOH:DCM 1:5); pf 66-68 °C (EtOH); $[\alpha]_D^{20} +24.2$ (c 0.5, H₂O); RMN ¹H (300 MHz, D₂O, δ (ppm)) 3.01-3.85 (m, 9H), 6.01 (s, 1H), 7.22-7.37 (m, 5H); RMN ¹³C (75.5 MHz, D₂O, δ (ppm)) 170.1, 156.1, 139.99, 128.7, 128.2 (2x), 126.5 (2x), 119.1, 78.0, 77.7, 73.5, 71.1, 68.5, 60.4, 32.5; IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 3653, 2083, 1700, 1414, 1091; SMHR m/z calculée pour C₁₆H₂₀O₇ [M+Na]⁺ 347.1106, trouvée 347.1101.

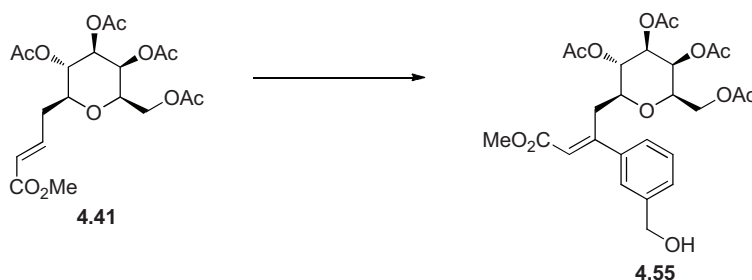


(E)-3-(*p*-Tolyl)-4-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-galactopyranosyl)-but-2-énoate de méthyle (4.52). Réalisé selon la procédure générale du couplage de Heck. Le composé 4.52 a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (63%): R_f 0.52 (hexanes:AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} -1.2$ (c 2.8, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.93 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.16-3.24 (m, 1H), 3.47-3.66 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.87-3.89 (m, 2H), 4.96 (dd, $J = 3.3, 9.9$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.32 (dd, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 170.3 (2x), 170.1 (2x), 166.5, 156.7, 138.9, 138.4, 128.9 (2x), 126.9 (2x), 117.9, 78.2, 73.7, 72.0, 69.5, 67.5, 61.3 (2x), 51.1, 33.1, 21.1, 20.8, 20.6, 20.5; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 2951, 1751, 1369, 1234; SMHR m/z calculée pour C₂₆H₃₂O₁₁ [M+Na]⁺ 543.1837, trouvée 543.1835.

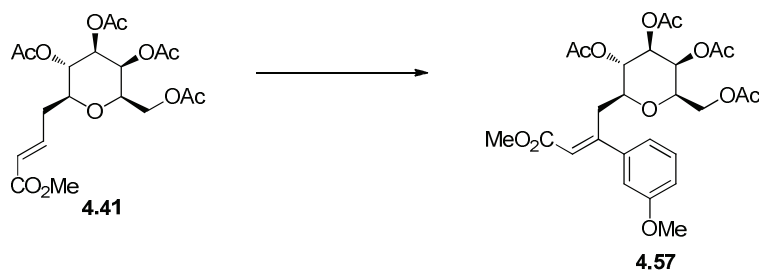


(E)-3-(3-Hydroxyphényl)-4-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-galactopyranosyl)-but-2-énoate de méthyle (4.53). Réalisé selon la procédure générale du couplage de Heck. Le

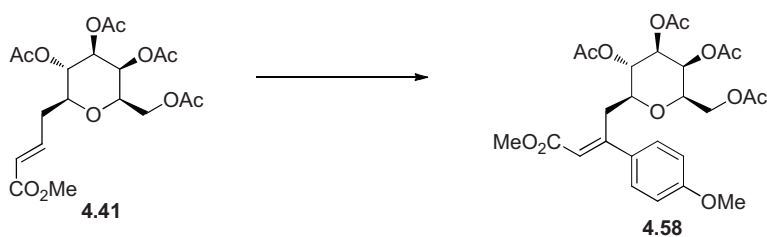
composé **4.53** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:1) et a été isolé sous forme d'un solide blanc (56%): R_f 0.21 (hexanes:AcOEt 1:1); pf 48-49 °C (AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D +2.0$ (c 0.9, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.92(s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.16-3.16 (m, 1H), 3.52-3.70 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.76-3.97 (m, 2H), 5.00 (dd, $J = 3.3, 10.1$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 170.7 (2x), 170.5, 170.3, 166.8, 157.2, 156.4, 133.1 (2x), 128.6 (2x), 116.6, 115.1, 78.4, 73.7, 72.0, 69.6, 67.6, 61.4, 51.1, 33.0, 20.9 (2x), 20.6, 20.5; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3399, 1751, 1734, 1373, 1271, 1098; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_{12}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 545.1630, trouvée 545.1626.



(E)-3-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-4-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β -D-galactopyrannosyl)-but-2-énoate de méthyle (4.55). Réalisé selon la procédure générale du couplage de Heck. Le composé **4.55** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:1) et a été isolé sous forme d'huile jaunâtre (40%): R_f 0.17 (hexanes:AcOEt 1:1); $[\alpha]_D +3.5$ (c 2.2, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.86 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.12-3.20 (m, 1H), 3.51-3.64 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.95-4.00 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.96 (dd, $J = 3.3, 9.9$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.32 (dd, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.11 (s, 3H), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.45 (s, 1H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 170.6, 170.3, 170.2, 170.1, 166.4, 156.8, 141.6, 141.2, 128.3, 127.4, 125.9, 125.7, 118.7, 78.3, 73.8, 71.9, 69.4, 67.6, 64.9, 61.4, 51.1, 33.1, 20.8, 20.6, 20.5 (2x); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3479, 2951, 1734, 1369, 1259, 1099; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_{12}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 559.1786, trouvée 559.1775.

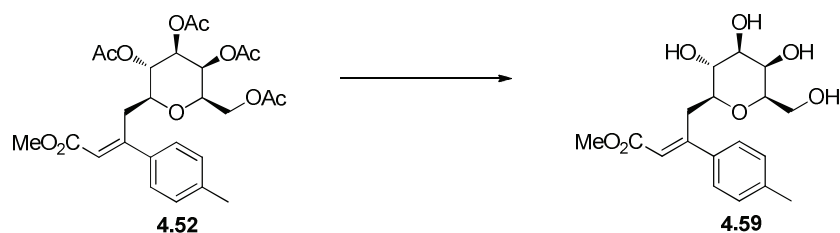


(E)-3-(3-Méthoxyphényl)-4-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β -D-galactopyrannosyl)-but-2-énoate de méthyle (4.57). Réalisé selon la procédure générale du couplage de Heck. Le composé **4.57** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (19%): R_f 0.28 (hexanes:AcOEt 1:1); $[\alpha]_D +7.6$ (c 1.0, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.96 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.44-3.45 (m, 1H), 3.50-3.73 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.88-3.91 (m, 2H), 4.97 (dd, $J = 3.3, 10.2$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.88-6.91 (m, 1H), 6.96-7.02 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 1H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 170.4 (2x), 170.3, 170.1, 166.5, 160.09, 157.3, 143.0, 129.3, 119.4, 119.0, 113.9, 113.1, 78.1, 73.8, 72.0, 69.5, 67.6, 61.4, 55.2, 51.2, 33.4, 20.9, 20.7, 20.6 (2x); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 2957, 1750, 1369, 1230; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_{12}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 559.1786, trouvée 559.1777.

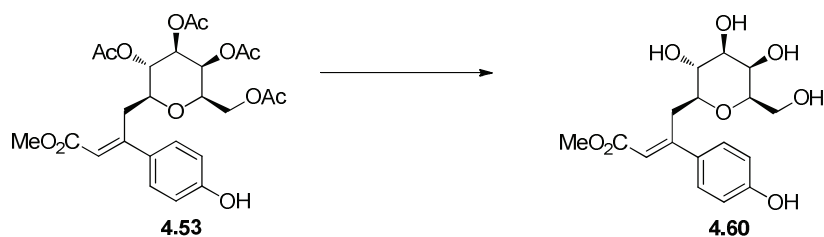


(E)-3-(4-Méthoxyphényl)-4-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β -D-galactopyrannosyl)-but-2-énoate de méthyle (4.58). Réalisé selon la procédure générale du couplage de Heck. Le composé **4.58** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:1) et a été isolé sous forme d'huile orange (37%): R_f 0.27 (hexanes:AcOEt 1:1); $[\alpha]_D +4.4$ (c 2.0, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.91 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.08-3.16 (m, 1H), 3.52-3.67 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.85-3.91 (m, 2H), 4.98 (dd, $J = 3.3, 10.2$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.33 (dd, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 ,

δ (ppm)) 170.3 (2x), 170.2, 170.1, 166.6, 160.3, 156.3, 133.5, 128.4 (2x), 116.8, 113.6 (2x), 78.5, 73.7, 71.9, 69.5, 67.6, 61.3, 55.2, 51.0, 33.0, 20.8, 20.7, 20.5, 20.5; IR (NaCl, ν (cm⁻¹)) 2957, 1750, 1604, 1513, 1229; SMHR m/z calculée pour C₂₆H₃₂O₁₂ [M+Na]⁺ 559.1786, trouvée 559.1776.

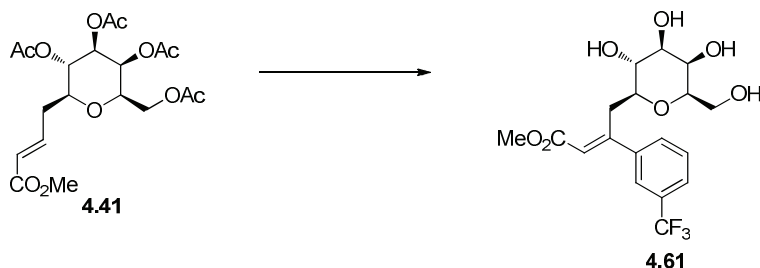


(E)-3-(p-Tolyl)-4-(β -D-galactopyrannosyl)-but-2-énoate de méthyle (4.59). Réalisé selon la procédure générale de déprotection. Le composé **4.59** a été purifié par chromatographie éclairée (MeOH:AcOEt 1:20) et a été isolé sous forme d'un solide blanc (80%): R_f 0.10 (MeOH:DCM 1:9); pf 123-124 °C (EtOH); $[\alpha]_D$ +5.1 (c 1.0, MeOH); RMN ¹H (300 MHz, D₂O, δ (ppm)) 2.09 (s, 3H), 3.01-3.06 (m, 2H), 3.19-3.44 (m, 10H), 3.56 (s, 3H), 3.67-3.69 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.1 Hz, 2H); RMN ¹³C (75.5 MHz, D₂O, δ (ppm)) 169.1, 157.7, 139.8, 137.4, 129.3 (2x), 127.0 (2x), 118.0, 78.58, 78.2, 74.1, 71.7, 69.0, 60.8, 51.7, 32.8, 20.4; SMHR m/z calculée pour C₁₈H₂₄O₇ [M+Na]⁺ 375.1414, trouvée 375.1411.

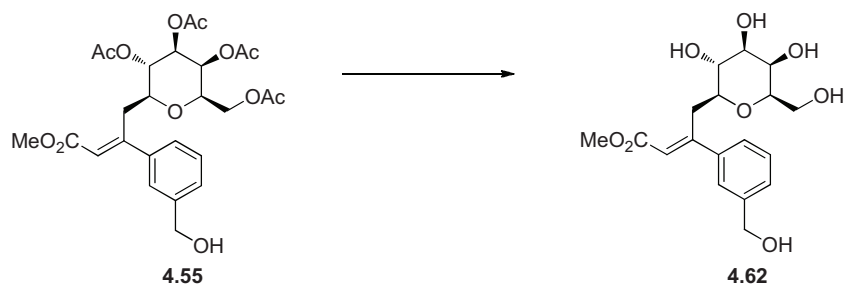


(E)-3-(4-Hydroxyphényl)-4-(β -D-galactopyrannosyl)-but-2-énoate de méthyle (4.60). Réalisé selon la procédure générale de déprotection. Le composé **4.60** a été purifié par chromatographie éclairée (MeOH:AcOEt 1:20) et a été isolé sous forme d'un solide blanc (quant.): R_f 0.10 (MeOH:DCM 1:9); pf 83-84 °C (EtOH); RMN ¹H (300 MHz, D₂O, δ (ppm)) 3.18-3.35 (m, 2H), 3.41-3.61 (m, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.82-3.84 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.85 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 6.9 Hz, 2H); RMN ¹³C (75.5 MHz, D₂O, δ

(ppm)) 167.2, 155.8, 137.9, 135.5, 127.4 (2x), 125.1, 116.0 (2x), 76.9, 76.3, 72.2, 69.8, 67.0, 58.9, 49.8, 18.5; SMHR m/z calculée pour $C_{17}H_{22}O_8$ $[M+Na]^+$ 377.1207, trouvée 377.1202.

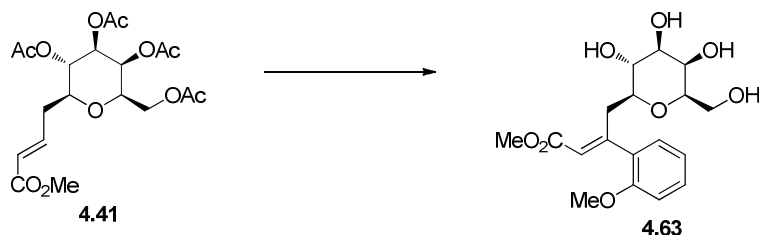


(E)-3-[3-(Trifluorométhyl)phényl]-4-(β-D-galactopyrannosyl)-but-2-énoate de méthyle (4.61). Réalisé selon la procédure générale de couplage de Heck (**4.54**: $R_f = 0.55$ (hexanes:AcOEt 1:1); SMHR m/z calculée pour $C_{26}H_{29}F_3O_{11}$ $[M+Na]^+$ 597.1554, trouvée 597.1549) et de la procédure générale de la déprotection. Le composé **4.61** a été purifié par chromatographie éclairée (MeOH:AcOEt 1:20) et a été isolé sous forme d'un solide blanc (15%): R_f 0.11 (MeOH:DCM 1:9); pf 138-139 °C (EtOH); $[\alpha]_D +22.6$ (c 0.5, MeOH); RMN 1H (300 MHz, CD_3OD , δ (ppm)) 3.00-3.04 (m, 2H), 3.34-3.55 (m, 6H), 3.63 (s, 3H), 3.67-3.68 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.45-7.66 (m, 4H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CD_3OD , δ (ppm)) 168.4, 158.0, 144.1, 132.1, 130.3, 126.2, 126.2, 125.1, 125.0, 121.3, 80.5, 80.0, 76.2, 73.2, 70.5, 62.1, 51.9, 34.8; SMHR m/z calculée pour $C_{18}H_{21}F_3O_7$ $[M+Na]^+$ 429.1132, trouvée 429.1126.



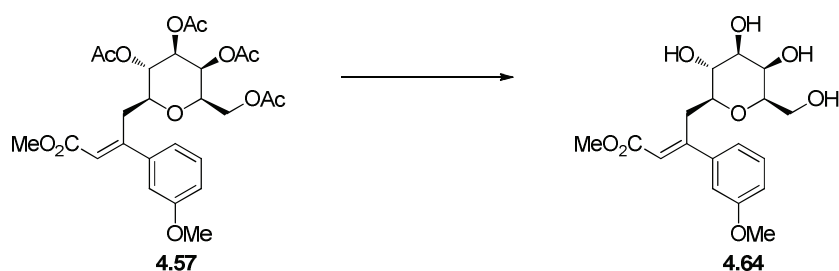
(E)-3-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-4-(β-D-galactopyrannosyl)-but-2-énoate de méthyle (4.62). Réalisé selon la procédure générale de déprotection. Le composé **4.62** a été purifié par chromatographie éclairée (MeOH:AcOEt 1:20) et a été isolé sous forme d'un solide blanc (95%): R_f 0.08 (MeOH:DCM 1:9); pf 47-48 °C (EtOH); $[\alpha]_D +40.3$ (c

0.2, H₂O); RMN ¹H (300 MHz, D₂O, δ (ppm)) 3.04-3.07 (m, 2H), 3.21-3.69 (m, 6H), 4.48 (s, 3H), 4.65-4.66 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 5.93 (s, 1H), 7.25-7.29 (m, 4H); RMN ¹³C (75.5 MHz, D₂O, δ (ppm)) 169.7, 158.2, 141.6, 141.3, 129.6, 128.7, 127.0, 126.5, 119.6, 79.2, 78.9, 74.6, 72.2, 69.6, 64.3, 61.5, 52.4, 33.7; SMHR *m/z* calculée pour C₁₈H₂₄O₈ [M+Na]⁺ 391.1363, trouvée 391.1365.



(*E*)-3-(2-Méthoxyphényl)-4-(β-D-galactopyrannosyl)-but-2-énoate de méthyle (4.63).

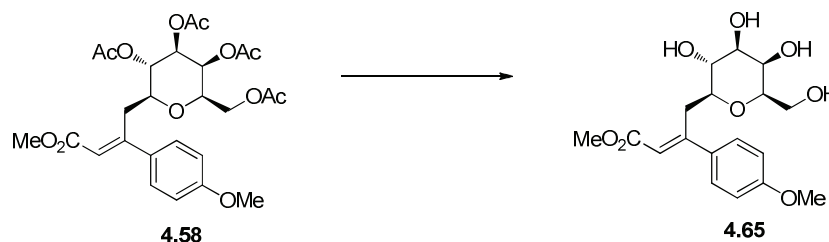
Réalisé selon la procédure générale de couplage de Heck et la procédure générale de la déprotection. Le composé **4.63** a été purifié par chromatographie éclairée (MeOH:AcOEt 1:20) et a été isolé sous forme d'un solide blanc (20%): *R_f* 0.10 (MeOH:DCM 1:9); pf 42-43 °C (EtOH); [α]_D -2.1 (*c* 1.0, H₂O); RMN ¹H (300 MHz, D₂O, δ (ppm)) 2.42-2.47 (m, 1H), 3.01-3.06 (m, 2H), 3.24-3.14 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.49-3.64 (m, 5H), 3.67 (s, 3H), 3.72-3.82 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.93-7.03 (m, 3H), 7.25-7.30 (m, 1H); RMN ¹³C (75.5 MHz, D₂O, δ (ppm)) 168.9, 155.8, 155.2, 130.3, 129.3, 128.2, 121.6, 120.4, 112.2, 79.2, 78.0, 74.6, 71.3, 69.6, 61.7, 56.2, 52.3, 41.5; SMHR *m/z* calculée pour C₁₈H₂₄O₈ [M+Na]⁺ 391.1363, trouvée 391.1364.



(*E*)-3-(3-Méthoxyphényl)-4-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-β-D-galactopyrannosyl)-but-2-énoate de méthyle (4.64).

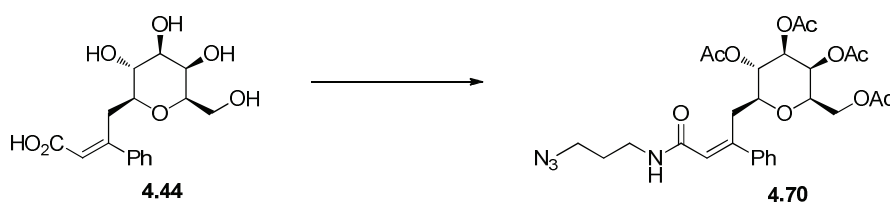
Réalisé selon la procédure générale de déprotection. Le composé **4.64** a été purifié par chromatographie éclairée (MeOH:AcOEt 1:20) et a été isolé sous forme d'un solide jaunâtre (quant.): *R_f* 0.10 (MeOH:DCM 1:9); pf 44-45 °C

(EtOH); $[\alpha]_D +19.5$ (c 1.0, H₂O); RMN ¹H (300 MHz, D₂O, δ (ppm)) 2.92-3.60 (m, 13H), 3.62 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 5.97 (s, 1H), 6.87-6.96 (m, 3H), 7.20-7.25 (m, 1H); RMN ¹³C (75.5 MHz, D₂O, δ (ppm)) 169.7, 159.6, 158.1, 142.9, 130.5, 120.5, 119.8, 115.4, 113.3, 79.2, 79.0, 74.6, 72.2, 69.6, 61.6, 56.0, 52.4, 33.8; SMHR m/z calculée pour C₁₈H₂₄O₈ [M+Na]⁺ 391.1363, trouvée 391.1360.



(*E*)-3-(4-Méthoxyphényl)-4-(β -D-galactopyrannosyl)-but-2-énoate de méthyle (4.65).

Réalisé selon la procédure générale de déprotection. Le composé **4.65** a été purifié par chromatographie éclairée (MeOH:AcOEt 1:20) et a été isolé sous forme d'un solide jaunâtre (quant.): R_f 0.10 (MeOH:DCM 1:9); pf 42-43 °C (EtOH); $[\alpha]_D +51.9$ (c 0.4, H₂O); RMN ¹H (300 MHz, D₂O, δ (ppm)) 3.07-3.49 (m, 11H), 3.57 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.65-3.70 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 6.73 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H); RMN ¹³C (75.5 MHz, D₂O, δ (ppm)) 169.8, 160.5, 157.7, 133.4, 129.2 (2x), 117.6, 114.6 (2x), 79.5, 78.7, 74.7, 72.3, 69.5, 61.4, 55.9, 52.3, 33.2; SMHR m/z calculée pour C₁₈H₂₄O₈ [M+Na]⁺ 391.1363, trouvée 391.1357.

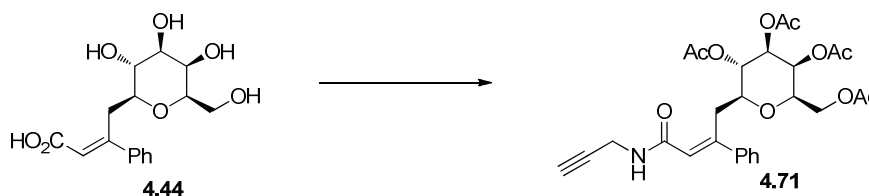


Procédure générale pour la synthèse d'amide exemplifié pour la préparation du

(*E*)-*N*-(3-azidopropyl)-3-phényl-4-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-galactopyrannosyl)-but-2-énamide (4.70).

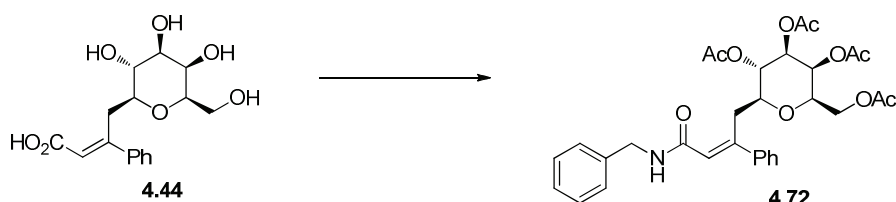
À une solution du composé **4.44** (43 mg, 0.13 mmol), dans le DMF (3.5 mL, 0.040 M), à 0 °C a été ajouté du HBTU (60 mg, 0.16 mmol). Le mélange a été agité pendant 45 minutes et un mélange de 3-azidopropanamine¹⁶ (16 mg, 0.16 mmol) et de DIPEA (30 μ L, 0.16 mmol), dans le DMF (3.5 mL, 0.040 M), a été ajouté goutte-à-

goutte à 0 °C. Le mélange a été agité pendant 24 h à 24 °C et de la pyridine a été ajoutée (7 mL, 0.02M), suivie par d'Ac₂O (7 mL, 0.02M) et du DMAP (10 mg, 0.077 mmol). Le mélange a été agité pendant 16 h à 24 °C. De l'AcOEt (25 mL) a été ajouté et la solution a été lavée avec du HCl 1 M (5 x 15 mL), une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (5 x 15 mL), d'eau (5 x 15 mL) et de la saumure (5 x 15 mL). La solution organique a été séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:1 À 2:3) pour donner le composé **4.70** (46 mg, 85%) isolé sous forme d'un solide blanc: *R_f* 0.27 (MeOH:DCM 1:9); pf 45-46 °C (AcOEt:hexanes); $[\alpha]_D^{25} +34.6$ (*c* 3.1, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.84 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.05-3.09 (m, 2H), 3.29-3.48 (m, 5H), 3.64 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.90 (ddd, *J* = 7.4, 8.0, 50.3 Hz, 2H), 4.89 (dd, *J* = 3.3, 9.9 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.60-6.62 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.22-7.31 (m, 5H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 170.3, 170.1, 170.0, 169.8, 166.6, 146.6, 140.4, 128.5 (2x), 126.6 (2x), 124.6 (2x), 77.0, 74.4, 71.8, 69.2, 67.6, 61.4, 49.2, 36.8, 33.6, 28.8, 20.8, 20.6, 20.5 (2x); IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 3361, 2099, 1751, 1653, 1232, 1097; SMHR *m/z* calculée pour C₂₇H₃₄N₄O₁₀ [M+H]⁺ 575.2354, trouvée 575.2341.



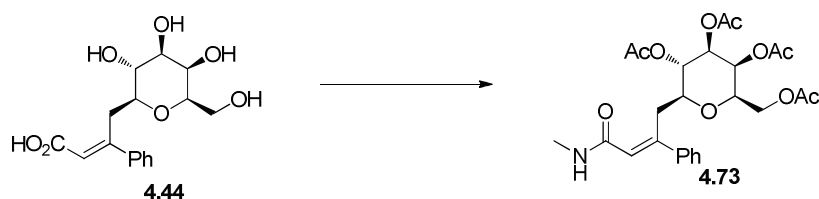
(E)-3-Phényl-N-(prop-2-ynyl)-4-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-galactopyrannosyl)-but-2-énamide (4.71). Réalisé selon la procédure générale de synthèse d'amide. Le composé **4.71** a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 7:3) et a été isolé sous forme d'un solide blanc (66%): *R_f* 0.45 (MeOH:DCM 7:93); pf 51-52 °C (AcOEt/hexanes); $[\alpha]_D^{25} +58.7$ (*c* 0.6, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 1.92 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.27-2.28 (m, 1H), 3.04-3.16 (m, 2H), 3.43-3.51 (m, 1H), 3.67 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.04-4.11 (m, 2H), 4.90 (dd, *J* = 2.5, 9.9 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.98 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 5H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ

(ppm)) 170.2, 170.0, 169.9, 169.8, 166.0, 147.1, 140.2, 128.5, 128.4, 126.6 (2x), 123.9, 79.6, 76.6, 74.2, 71.7, 71.6, 71.6, 69.2, 67.4, 61.3, 33.4, 28.7, 20.7, 20.5, 20.5, 20.4; IR (KBr, ν (cm^{-1})) 3020, 1750, 1216, 1052, 769; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 530.2021, trouvée 530.2032.



(E)-N-Benzyl-3-phényl-4-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β -D-galactopyrannosyl)-but-2-

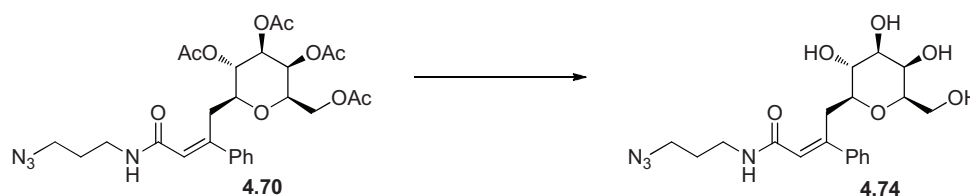
énamide (4.72). Réalisé selon la procédure générale de synthèse d'amide. Le composé 4.72 a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 2:1) et a été isolé sous forme d'huile jaunâtre (74%): R_f 0.32 (MeOH:DCM 1:9); $[\alpha]_D +45.8$ (c 0.6, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.90 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 3.10-3.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.57-3.61 (m, 1H), 3.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.48 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.87 (dd, $J = 3.6, 10.2$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.25 (dd, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.77 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.22-7.31 (m, 10H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 170.2, 170.1, 170.0, 169.9, 166.2, 147.3, 140.7, 138.4, 128.7, 128.4, 127.7 (2x), 127.4, 126.7 (2x), 124.4 (2x), 77.3, 74.2, 71.8, 69.1, 67.6, 61.3, 43.4, 33.3, 20.8 (2x), 20.5 (2x); IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3020, 1749, 1711, 1217, 1050, 909, 773; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 582.2334, trouvée 582.2337.



(E)-N-Méthyl-3-phényl-4-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β -D-galactopyrannosyl)-but-2-

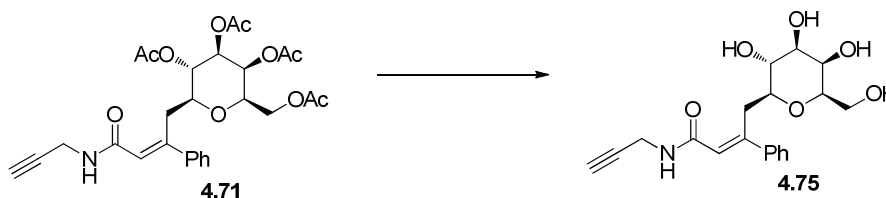
énamide (4.73). Réalisé selon la procédure générale de synthèse d'amide. Le composé 4.73 a été purifié par chromatographie éclairée (hexanes:AcOEt 1:1) et a été isolé sous forme d'huile incolore (34%): R_f 0.14 (AcOEt:hexanes 3:2); $[\alpha]_D +59.9$ (c 0.5, CHCl_3);

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 1.94 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.86 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 3.11-3.17 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.67 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 3.96-4.02 (m, 1H), 4.92 (dd, $J = 3.3, 10.2$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.32 (dd, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.51-6.53 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 5H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)) 170.2, 170.0, 170.0, 169.9, 167.0, 146.8, 140.8, 128.3 (2x), 126.6, 124.4 (2x), 77.1, 74.0, 71.8, 69.2, 67.6, 67.5, 61.4, 33.4, 25.9, 20.8, 20.6, 20.5, 20.5; IR (NaCl, ν (cm^{-1})) 3021, 1749, 1654, 1222, 1050, 757; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 506.2021; trouvée 506.2025.



(E)-N-(3-Azidopropyl)-3-phényl-4-(β -D-galactopyrannosyl)-but-2-énamide (4.74).

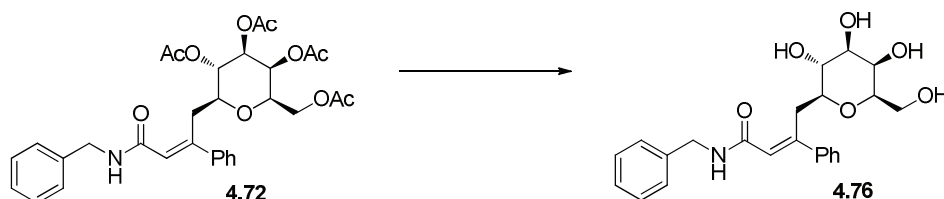
Réalisé selon la procédure générale de déprotection. Le composé **4.74** a été isolé sous forme d'un solide jaunâtre (quant.): R_f 0.25 (MeOH:DCM 1:9); pf 53-54 °C (MeOH); $[\alpha]_D^{+59.0}$ (c 0.4, CH_3OH); RMN ^1H (300 MHz, D_2O , δ (ppm)) 1.66-1.77 (m, 3H), 3.00-3.07 (m, 2H), 3.11-3.19 (m, 3H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.40-3.44 (m, 2H), 3.45-3.48 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.29-7.32 (m, 5H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, D_2O , δ (ppm)) 169.2, 149.0, 139.8, 128.4, 128.3, 126.5 (2x), 122.2 (2x), 77.8, 77.5, 73.4, 70.9, 68.6, 60.7, 48.3, 36.2, 32.8, 27.3; IR (KBr, ν (cm^{-1})) 3435, 2947, 2831, 1457, 1118, 1025; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407.1925, trouvée 407.1924.



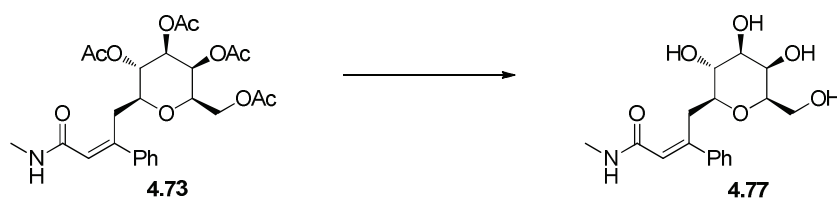
(E)-3-Phényl-N-(prop-2-ynyl)-4-(β -D-galactopyrannosyl)-but-2-énamide (4.75).

Réalisé selon la procédure générale de déprotection. Le composé **4.75** a été isolé sous forme d'un solide blanc (quant.): R_f 0.25 (MeOH:DCM 1:9); pf 86-89 °C (MeOH); $[\alpha]_D^{+73.0}$ (c 0.2, H_2O); RMN ^1H (300 MHz, D_2O , δ (ppm)) 2.99-3.16 (m, 1H), 3.26-3.38 (m,

3H), 3.41-3.44 (m, 2H), 3.47-3.48 (m, 2H), 3.51-3.55 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.90-3.92 (m, 2H), 5.96-5.98 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 5H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, D_2O , δ (ppm)) 170.5, 151.6, 141.3, 130.0 (2x), 129.8 (2x), 128.0 (2x), 123.2 (2x), 79.4, 79.1, 74.9, 72.4, 70.1, 62.2, 34.2, 31.3; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362.1598, trouvée 362.1602.

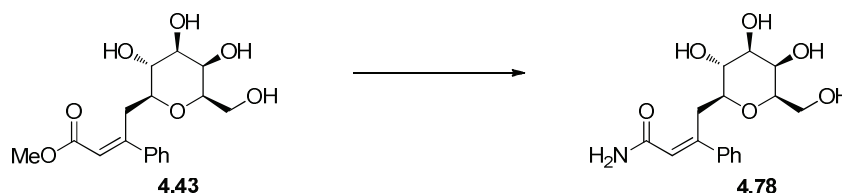


(E)-N-Benzyl-3-phényl-4-(β -D-galactopyranosyl)-but-2-énamide (4.76). Réalisé selon la procédure générale de déprotection. Le composé **4.76** a été isolé sous forme d'un semi-solide jaune (94%): R_f 0.31 (MeOH:DCM 1:9); $[\alpha]_D +7.8$ (c 0.6, MeOH); RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD , δ (ppm)) 2.97-3.10 (m, 2H), 3.12-3.19 (m, 2H), 3.38-3.49 (m, 4H), 3.70-3.71 (m, 1H), 4.34-4.36 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.14-7.29 (m, 8H), 7.37-7.40 (m, 2H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, CD_3OD , δ (ppm)) 169.7, 150.7, 142.2, 140.0, 130.4, 129.8, 129.5 (2x), 128.9 (2x), 128.2, 128.1, 124.3 (2x), 80.0, 79.9, 76.0, 73.0, 70.8, 62.6, 44.1, 34.9; IR (KBr, ν (cm^{-1})) 3323, 3020, 1650, 1216, 768; SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.1911, trouvée 414.1913.



(E)-N-Méthyl-3-phényl-4-(β -D-galactopyranosyl)-but-2-énamide (4.77). Réalisé selon la procédure générale de déprotection. Le composé **4.77** a été isolé sous forme d'un solide blanc (quant.): R_f 0.22 (MeOH:DCM 1:9); pf 60.5-61.5 $^\circ\text{C}$ (MeOH); $[\alpha]_D +61.9$ (c 0.2, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, D_2O , δ (ppm)) 2.69 (s, 3H), 2.96-3.08 (m, 1H), 3.11-3.21 (m, 3H), 3.27-3.92 (m, 2H), 3.44-3.50 (m, 2H), 3.71-3.72 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 5H); RMN ^{13}C (75.5 MHz, D_2O , δ (ppm)) 169.5, 148.6, 139.8, 128.3,

126.5 (2x), 122.3 (2x), 77.7 (2x), 73.5, 70.9, 68.6 (2x), 60.6, 32.7, 25.3; SMHR m/z calculée pour $C_{17}H_{23}NO_6$ $[M+H]^+$ 338.1598, trouvée 338.1596.



(E)-3-phényl-4-(β-D-galactopyrannosyl)-but-2-énamide (4.78). À une solution du composé **4.43** (70 mg, 0.21 mmol) dans le MeOH (0.15 M, 1.4 mL) a été ajouté de l'hydroxide d'ammonium aqueux (0.040 M, 4.7 mL). La solution a été agitée à 24 °C pendant 16 h, concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie éclairée (MeOH:DCM 1:4) pour donner le composé **4.78** (65 mg, 97%) isolé sous forme d'un solide blanc: R_f 0.20 (MeOH:DCM 1:9); pf 97-98 °C (EtOH); $[\alpha]_D +59.4$ (c 0.9, H₂O); RMN ¹H (300 MHz, D₂O, δ (ppm)) 3.03-2.82 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 2H), 3.28 (dd, J = 3.0, 9.6 Hz, 1H), 3.63-3.34 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 2.7 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 5H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 172.8, 151.1, 140.9, 129.6 (2x), 129.4, 129.1 (2x), 127.7, 127.0, 79.0, 74.5, 72.0, 69.7, 61.8, 33.9; IR (KBr, ν (cm⁻¹)) 3450, 1665, 1394, 1270, 1085; SMHR m/z calculée pour $C_{16}H_{21}NO_6$ $[M+H]^+$ 324.1441, trouvée 324.1444.

5.5. Références pour le Chapitre 5

- 1) Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N.; Grabowski, E. J. J.; Kubryk, M. An efficient, highly diastereo- and enantioselective hetero-Diels-Alder catalyst. Preparation of (2S,6R)-6-(tert-butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-2-methoxy-2,5-dihydropyran. *Org. Synth.* **2002**, *82*, 34-39.
- 2) Khalaf, J. K.; Datta, A. Stereoselective route to the ezoaminuroic acid core of the ezomycins. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6937-6940.
- 3) Quitschalle, M.; Christmann, M.; Bhatt, U.; Kalesse, M. Synthesis of unsaturated lactone moieties by asymmetric hetero Diels-Alder reactions with binaphthol-titanium complexes. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1263-1265.

-
- 4) Becher, J.; Seidel, I.; Plass, W.; Klemm, D. Synthesis pathway to carbohydrate-derived salicylidene hydrazides as ligands for oxovanadium complexes. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5675-5681.
 - 5) Buchanan, J. G.; Stoddart, J.; Wightman, R. H. Synthesis of the indole nucleoside antibiotics neosidomycin and SF-2140. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1417-1426.
 - 6) Gorin, P. A. J.; Mazurek, M. Further studies on the assignment of signals in ^{13}C magnetic resonance spectra of aldoses and derived methyl glycoside. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 1212-1223.
 - 7) Christmann, M.; Bhatt, U.; Quitschalle, M.; Claus, E.; Kalesse, M. Total synthesis of (+)-ratjadone. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 4364-4366.
 - 8) Furuta, R.; Naruto, S.; Tamura, A.; Yokogawa, K. Neosidomycin, a new antibiotic of *Streptomyces*. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *19*, 1701-1704.
 - 9) (a) Hosomi, A.; Sakata, Y.; Sakurai, H. Chemistry of organosilicons. 194. Highly stereoselective C-allylation of glycopyranosides with allylsilanes catalyzed by silyl triflate or iodosilane. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2383-2386; (b) Hosomi, A.; Sakata, Y.; Sakurai, H. Stereoselective synthesis of 3-(D-glycopyranosyl)propenes by use of allylsilanes. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 223-232.
 - 10) (a) Seco, J. M.; Quinoa, E.; Riguera, R. The assignment of absolute configuration by NMR. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-117; (b) Dale, J. A.; Mosher, H. S. Nuclear magnetic resonance nonequivalence of diastereomeric esters of α -substituted phenylacetic acids for the determination of stereochemical purity. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3732-3738; (c) Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetic acid, a versatile reagent for the determination of enantiomeric composition of alcohols and amines. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549; (d) Dale, J. A.; Mosher, H. S. Nuclear magnetic resonance enantiomer reagents. Configurational correlations via nuclear magnetic resonance chemical shifts of diastereomeric mandelate, O-methylmandelate, and α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetate (MTPA) esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-

-
- 519; (e) Sullivan, G. R.; Dale, J. A.; Mosher, H. S. Correlation of configuration and fluorine-19 chemical shifts of α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetate derivatives. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2143-2147; (f) Kusumi, T.; Ohtani, I. Determination of the absolute configuration of biologically active compounds by the modified Mosher's method. *The Biology-Chemistry Interface*; Cooper, R.; Snyder, J. K., Eds.; Mercal Dekker: New York, **1999**, 103-137; (g) Joshi, B. S.; Pelletier, S. W. A cautionary note on the use of commercial (*R*)-MTPA-Cl and (*S*)-MTPA-Cl in determination of absolute configuration by Mosher ester analysis. *Heterocycles* **1999**, *51*, 183-184.
- 11) Latypov, S. K.; Seco, J. M.; Quinoa, E.; Riguera, R. MTPA via MPA in the determination of the absolute configuration of chiral alcohols by ^1H NMR. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8569-8577.
- 12) Giguère, D.; Cloutier, P.; Roy, R. Domino Heck/lactonization-catalyzed synthesis of 3-*C*-linked mannopyranosyl coumarins. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8480-8483.
- 13) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Landa, A.; Gonzalez-Rego, C. M.; Garcia, J. M.; Gonzalez, A.; Odriozola, J. M.; Martin-Pastor, M.; Linden, A. Design and synthesis of a novel class of sugar-peptide hybrids: *C*-linked glyco β -amino acids through a stereoselective acetate Mannich reaction as the key strategic element. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8637-8643.
- 14) (a) Uchiyama, T.; Vassilev, V. P.; Kajimoto, T.; Wong, W.; Huang, H.; Lin, C. C.; Wong, C.-H. Design and synthesis of sialyl Lewis X mimetics. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5395-5396; (b) Uchiyama, T.; Woltering, T. J.; Wong, W.; Lin, C. C.; Kajimoto, T.; Takebayashi, M.; Weitz-Schimdt, G.; Asakura, T.; Noda, M.; Wong, C.-H. Design and synthesis of *C*-linked fucosides as inhibitors of E-selectin. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1149-1156.
- 15) Giguère, D.; Bonin, M.-A.; Cloutier, P.; Patnam, R.; St-Pierre, C.; Sato, S.; Roy, R. Synthesis of stable and selective inhibitors of human galectin-1 and -3. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *16*, 7811-7823.
- 16) Carboni, B.; Benalil, A.; Vaultier, M. Aliphatic amino azides as key building blocks for efficient polyamine syntheses. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3736-3741.